

**WIRKUNG VON ALFENTANIL UND FENTANYL
AUF SPONTANATMUNG UND HIRNSTROM -
AKTIVITÄT**

JOSEF KRIESMAIR

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554629_0003

Aus der Chirurgischen Klinik Innenstadt
der Universität München

Vorstand:

Professor Dr. L. Schweiberer

WIRKUNG VON ALFENTANIL UND FENTANYL
AUF SPONTANATMUNG UND Hirnstrom-
AKTIVITÄT

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Josef Kriesmair

aus

Ingenried

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter : Professor Dr. J. Kugler
Professor Dr. U. Finsterer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter :

Dekan : Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 11. Dezember 1986

Inhaltsverzeichnis
=====

	Seite
I. Einleitung	3
II. Problematik und Zielsetzung	4 - 5
III. Physiologische Vorbemerkungen	6 - 12
1. Physiologie der Atmung	6 - 12
1.1. Atmungsregulation	7 - 10
1.2. schlafbedingte Veränderungen d. Atmung	11
1.3. Atemdepression bei Opiaten	11 - 12
IV. Material und Methodik	13 - 25
1. verwendete Pharmaka	13 - 14
2. angewandte Methoden	15 - 16
3. Meßparameter	17 - 20
4. Versuchsablauf	21 - 22
5. Dokumentation und Auswertung	23 - 25
V. Ergebnisse	26 - 50
1. Plasmakonzentration der Medikamente	26 - 29
2. Atmung	29 - 43
2.1. endexpir. pCO ₂ und pO ₂	29 - 37
2.2. Atemminutenvolumen und Atemfrequenz	37 - 41
2.3. intraarterielle Blutgasanalyse	41 - 43
3. Vigilanz	44 - 47
4. Kreislauf	48 - 50
VI. Diskussion	51 - 61
1. Atmung	51 - 55
2. Pharmakokinetik	56 - 58
3. Vigilanz	59 - 60
4. Kreislauf	60 - 61

VII.	Zusammenfassung	62
VIII.	Literatur	63 - 69
IX.	Anhang	70
X.	Lebenslauf des Verfassers	71
XI.	Abbildungen	

I. Einleitung

=====

Opium ist eine der faszinierendsten Drogen in der Geschichte der Medizin. Bereits 1650 v. d. Z. im sogenannten "Papyrus Ebers", wurde es erstmals schriftlich erwähnt. Es fand nicht nur bei den verschiedensten med. Indikationen Verwendung, sondern wegen seiner euphorisierenden Wirkung, wurde es auch schon früh als Suchtmittel gebraucht. 1850 isolierte Sertürner aus dem Mohnsaft das analgetisch wirksame Hauptalkaloid, dem er den Namen Morphin gab. Es ist bis heute das klassische "Starke Analgetikum" geblieben (18). Leider ist die medizinische Anwendung durch eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen beeinträchtigt, wobei insbesondere die Entwicklung einer Abhängigkeit und die Atemdepression von Bedeutung sind. Auf der Suche nach nebenwirkungsarmen Substanzen entstanden eine Vielzahl halb- oder vollsynthetisch hergestellter Abkömmlinge mit zum Teil sehr unterschiedlicher Wirksamkeit und Wirkungsdauer. Eine der Substanzen mit besonders starker Wirkung ist Fentanyl. Es hat seit Anfang der 60 er Jahre im Rahmen der Neuroleptanalgesie eine breite klinische Anwendung gefunden. Die mit ihm verbundene ausgeprägte Atemdepression verlangt jedoch eine intensive postoperative Überwachung. Alfentanil, ein neues, (1977 erstmals klinisch eingesetzt) ebenfalls stark wirksames Morphinomimetikum, zeichnet sich nach bisherigen Erfahrungen (11,14,15) durch eine kürzere Wirkdauer aus. Es hätte damit, insbesondere bei kurzen Eingriffen, gegenüber Fentanyl den Vorteil der schneller abklingenden Atemdepression und besseren Steuerbarkeit.

II. Problematik und Zielsetzung

=====

Ziel der Untersuchung:

Im Rahmen einer kontrollierten "Doppel-Blind-Studie" wurden folgende Fragen untersucht:

Dosiswirkungsbeziehung von Alfentanil im Vergleich zu Fentanyl nach einmaliger i. v. Gabe in Bezug auf:

- Einfluß auf die Atmung
- Hirnstromaktivität
- Einfluß auf den Kreislauf

insbesondere:

- a) Ermittlung der kleinsten wirksamen Dosis
- b) Ermittlung der kritischen Dosis, ab der mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Spontanatmung gerechnet werden muß

Diese Arbeit ist Teil einer umfassenderen Studie, in der die Eignung von Alfentanil für Kurznarkosen untersucht wird. Vor der Prüfung der analgetischen Potenz soll hierbei die Ermittlung der Atemdepression und anderer Nebenwirkungen stattfinden.

Bei der Planung dieser Teilstudie wurde Wert darauf gelegt, möglichst die Gesamtheit der Wirkungen mit ihren gegenseitigen Beeinflussungen zu erkennen. Insbesondere interessierte der zeitliche Verlauf der Wirkungen. Dazu war es notwendig, die durch das Medikament ausgelösten Veränderungen, mittels fortlaufender Erhebung von Meßwerten zu erfassen.

Um die Zahl der Störeinflüsse zu reduzieren und die pharmakokinetischen und -dynamischen Vorgänge genau erfassen zu können, wurde die Studie an einer einheitlichen Gruppe von Probanden unter klar definierten Laborbedingungen durchgeführt. Zudem erfolgte die Untersuchung placebokontrolliert und "Doppel-Blind". Das zu prüfende Medikament wurde dabei einem, in seiner klinischen Wirkung gut bekannten Medikament, gegenübergestellt.

Eine Atemdepression nach einer gering dosierten Opiatgabe ist klinisch schlecht zu erkennen und in ihrem Ausmaß kaum zu quantifizieren. Um objektive Ergebnisse zu erhalten und insbesondere die zeitlichen Veränderungen dieser Atemdepression aufzuzeigen, müssen Atemstimulationstests durchgeführt werden (21,47). Für die, bei dieser Studie zu untersuchenden Fragestellungen, ist eine Methode vorteilhaft, die bei einer unkomplizierten technischen Durchführung, eine möglichst geringe Störung des Versuchsablaufs mit sich bringt.

Die Wirkung eines Medikaments wird bei der klinischen Anwendung durch eine Vielzahl von Faktoren, wie z. B. Grunderkrankung, Schmerz und Begleitmedikamentation, beeinflusst. Die klinische Aussagekraft einer Probandenstudie ist somit eher gering. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse stellen jedoch eine wichtige Voraussetzung zur Interpretation klinischer Untersuchungen dar.

III. physiologische Vorbemerkungen

=====

Bei der Verwendung von Opiaten bei Kurznarkosen stellt die Atemdepression wohl die klinisch bedeutendste Nebenwirkung dar. Dies wird dadurch verdeutlicht, daß der letale Ausgang einer Opiatvergiftung praktisch immer auf einen Atmungsstillstand zurückzuführen ist (25). Auf die dieser Atemdepression zugrundeliegenden Mechanismen und die Möglichkeiten, diese Atemdepression zu messen, wird im folgenden genauer eingegangen.

3.1 Physiologie der Atmung (54.79)

Unter Atmung versteht man im wesentlichen den Gasaustausch eines Organismus mit der Umgebung. Sie umfaßt die "äußere Atmung" d. h. die Aufnahme von O₂ und Abgabe von CO₂ über die Lunge und die "innere Atmung", die den Gasaustausch zwischen den Zellen und deren Flüssigkeitsmedium darstellt. Über den Kreislauf mit dem Transportmedium Blut werden Lungenatmung und Gewebsatmung verbunden.

Bei der Inspiration wird O₂ aus der Außenluft in die Lungenalveolen befördert, wo es sich mit den dort befindlichen Gasen vermischt und durch einfache Diffusion in das Blut der Lungenkapillaren übertritt. Das beim Zellstoffwechsel anfallende CO₂ diffundiert gegenläufig aus den Lungenkapillaren in die Alveolen, von wo es bei der Expiration an die Umgebung abgegeben wird. Die Diffusionskapazität ist für CO₂ etwa 20 mal größer als für O₂. Die Zusammensetzung der Alveolarluft wird somit einerseits von der Ventilation, andererseits von der Lungendurchblutung bestimmt.

Ihre Zusammensetzung ist bei ruhiger, gleichmäßiger Atmung relativ konstant. Dies beruht einerseits auf ihrem relativ großen Volumen von etwa 3 Litern. Es werden also pro Atemzug nur etwa 10 - 15 % ihres Volumens ausgetauscht. Zum anderen sorgt die Atmungsregulation über eine schnelle Anpassung der Ventilation an einen veränderten Stoffwechsel des Organismus (z. B. vermehrter CO₂ Anfall bei körperlicher Anstrengung) für die Aufrechterhaltung gleichmäßiger Bedingungen. Bei ungleichmäßiger Atmung, sei es durch willkürliche Modulation oder durch reflexhaft ablaufende Vorgänge, wie Husten oder Seufzer, können die alveolären CO₂ und O₂ Konzentrationen jedoch beträchtlich schwanken.

Da die Lungenperfusion kontinuierlich vor sich geht, während die Atmung zyklisch erfolgt, schwanken die alveolären Gaskonzentrationen um einen zeitlichen Mittelwert. Diese Schwankungen sind in Ruhe gering, sie wachsen jedoch bei vertiefter Atmung stark an.

Von der Gesamtventilation ist nur der Anteil der alveolären Belüftung an Veränderungen der alveolären Gaspartialdrücke beteiligt. Die Totraumbelüftung nimmt nicht am alveolären Gasaustausch teil. Der Anteil der Totraumbelüftung am Atemzeitvolumen ist nicht konstant. Er ist bei flacher und schneller Atmung größer als bei langsamer und tiefer Atmung. Es läßt sich somit vom Atemzeitvolumen nicht eindeutig auf alveoläre Gaspartialdruckänderungen rückschließen.

Selbst beim lungengesunden Menschen ohne Ventilations-, Perfusions- und

Diffusionsstörung erfolgt keine völlige Angleichung der alveolären und arteriellen pCO_2 und pO_2 Werte. Diese physiologischen alveolo - arteriellen Partialdruckdifferenzen sind durch ungleiche Verteilungen der Lungenperfusion und der alveolären Ventilation bedingt. Das heißt, es gibt Bereiche, die relativ hypoventiliert oder hyperperfundiert werden und dadurch am Gasaustausch nur vermindert oder überhaupt nicht teilhaben. Zudem sind ca. 3% des Herzzeitvolumens durch physiologische Shunts vom intrapulmonalen Gasaustausch ausgeschlossen. Durch die größere Diffusionskapazität für CO_2 ist die Übereinstimmung der CO_2 Partialdrücke besser, als die der O_2 -Partialdrücke. Der arterielle pCO_2 liegt ca. 1 mmHg über dem entsprechenden alveolären Wert. Dagegen ist der alveoläre pO_2 um ca. 7 mmHg höher als der arterielle Wert. Die Differenzen der pO_2 Werte variieren gleichfalls wesentlich stärker als beim pCO_2 (54).

Die Atmung ist auch entscheidend mitbeteiligt an der Homöostase des "inneren Milieus", insbesondere bei der Regulation der Wasserstoffionenkonzentration. Hierbei besteht eine enge Verknüpfung von Atmung, Stoffwechsel und Säuren - Basen - Haushalt. Das Verbindungsglied stellt der "Kohlensäure-Bicarbonat-Puffer" dar. Da das im Plasma gelöste CO_2 und das Bicarbonat in einem dynamischen Gleichgewicht stehen, kann durch die Atmung als einem rasch und leicht veränderbaren Glied, der pH-Wert in engem Rahmen konstant gehalten werden.

- Normalwerte bei wachen Erwachsenen:

pH-Wert: 7.40 Normbereich 7.35 - 7.45 (54.79)

arterieller pCO_2 : 40 mmHg Normbereich 35 - 45 mmHg (54.79)

arterieller pO_2 : 95 mmHg Normbereich 85 - 105 mmHg (Alter 25 Jahre Luftdruck 720 Torr) (54)

Die Festlegung eines Normwertes für den pO_2 ist durch mehrere Faktoren erschwert. Zum einen schwanken die individuellen pO_2 Werte im Tagesverlauf um ca. 10 - 20 mmHg (30). Zum anderen ist er stark vom inspiratorischen pO_2 abhängig. Mit zunehmendem Alter der Probanden nimmt der arterielle pO_2 ab, wogegen der alveoläre pO_2 gleichbleibt (54).

3.1.1 Atmungsregulation

Bei der Atmung handelt es sich um ein höchst komplexes Phänomen, auf das eine Vielzahl sich gegenseitig beeinflussender Faktoren einwirken.

3.1.1.1 neurale Kontrolle der Atmung (28.62)

Die spontane Atmung wird durch rhythmische Entladungen der die Atemmuskulatur innervierenden motorischen Neuronen bewirkt. Die entscheidenden Atemregulationszentren befinden sich im Stammhirn, genauer in der Medulla oblongata und der Pons. Das sogenannte "bulbare Atemzentrum" vermag zwar allein Atembewegungen zu steuern, für die Effektivität dieser Atmung sind jedoch tonusregulierende und rhythmisierende Einflüsse aus pontinen Strukturen notwendig. Durch

entsprechende Versuche läßt sich zudem ein vorwiegend die Inspiration bewirkendes Areal von einem vorwiegend für die Expiration zuständigen Gebiet abgrenzen. Diese primär rhythmisch arbeitenden Nervenzellverbände werden durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Sie stellen die neurophysiologischen Substrate dar, mit denen die Atemtätigkeit an das Gesamtverhalten des Organismus gekoppelt ist. Dabei werden sogenannte atemungsmodulierende Einflüsse von der chemischen Kontrolle der Atmung unterschieden.

Abb. 1: Übersicht über die zentralen Atmungsantriebe und die peripheren Rezeptoren, von denen aus die Atmung beeinflusst werden kann nach Schmidt-Thews (89)

3.1.1.2 atemungsmodulierende Faktoren

Im Gegensatz zu der später beschriebenen chemischen Kontrolle der Atmung, sind diese atemungsmodulierenden Faktoren nicht rückgekoppelt, d. h. ihre Intensität wird nicht unmittelbar durch die verursachte Ventilationswirkung beeinflusst.

- willkürliche Beeinflussung

Obwohl die Atmung normalerweise unbewußt abläuft, sind In- wie auch Expiration offensichtlich auch willkürlich beeinflussbar. Dabei lassen sich wesentlich größere Atemminutenvolumina erzielen (~200 l/min), als bei sogenannten CO₂-Stimulationen. Wie es sich bei Erkrankungen mit Kompression der Medulla oblongata oder bei bulbärer Poliomyositis zeigt, ist diese willkürliche Kontrolle von der automatischen prinzipiell unabhängig (28). Es ist somit auch bei Ausfall des medullären Atemzentrums möglich willkürlich Atembewegungen durchzuführen.

- Afferenzen aus dem Bewegungsapparat

Muskeltätigkeit sowie die aktive und passive Bewegung von Gelenken regen die Atmung an. Dies erfolgt über in Muskeln, Sehnen und Gelenken befindliche Propriozeptoren, die afferent über die Formatio reticularis das Atemzentrum beeinflussen. Diese Ventilationssteigerung kommt bereits zum Tragen, bevor durch die geleistete Arbeit Veränderungen der Blutchemie bewirkt werden. Bei schwerer Arbeit ist die Atemstimulation gleichfalls stärker als bei experimentellen Veränderungen von pCO₂, pO₂ oder pH-Wert.

- Emotion und Schmerz

Emotionale Veränderungen gehen häufig mit einer Veränderung der Ventilation einher. Aufmerksamkeitsreaktionen sind z.B. mit einer Hemmung der Atmung gekoppelt. Angst und Schmerz dagegen stellen einen starken Atemanreiz dar, der bis zu hyperventilationsbedingten Veränderungen des Säure - Basen - Status führen kann. Auf die Bedeutung der Vigilanz für die Atemtätigkeit wird später eingegangen.

- Rezeptoren der Lunge und des Kreislaufs

Aufblähung der Lunge in den Bereich des inspiratorischen

Reservevolumens führt zur Inspirationshemmung und Bronchodilatation (Hering - Breuer - Reflex). Weiter werden Reflexe aus dem Lungenkreislauf beschrieben, die bei einer Lungenstauung oder einer Lungenembolie eine flache und rasche Atmung bewirken. Stark positive Drucksprünge in der Art. pulmonalis können dagegen einen Atemstillstand auslösen.

- auf die Veränderungen der Atmung bei Änderung der Körpertemperatur. durch humorale Faktoren und bei reflexhaft ablaufenden Vorgängen wie Husten, Gähnen und Schlucken sei hier nur am Rande hingewiesen.

3.1.1.3 chemische Kontrolle der Atmung

Die Aktivität des Atemregulationssystems wird sowohl durch den pH-Wert des Blutes, als auch durch die Partialdrücke von CO_2 und O_2 beeinflusst. Lange Zeit glaubte man, daß dies die entscheidenden Atemreize überhaupt wären. Tatsächlich spielen sie weder bei der Ruheatmung, noch bei der Anpassung an körperliche Arbeit eine wesentliche Rolle. Als rückgekoppelte Größen sind sie aber besonders geeignet, regulierend einzugreifen, wenn andere Mechanismen der Ventilationsanpassung inadäquat sind und um die Feineinstellung des pulmonalen Gasaustauschs bei veränderter Stoffwechsellaage zu gewährleisten. Beim Ausgleich von Störungen des Säure - Basen - Haushalts kommt ihnen eine entscheidende Rolle zu.

Abb. 2: Atemzeitvolumen als Funktion des CO_2 -Druckes, des pH-Wertes und des O_2 -Druckes im arteriellen Blut.
höher gelegene Kurve: reguläre Ventilationsantwort;
untere Kurve: Ventilationsantw. bei konst. $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg.
nach Schmidt-Thews (89)

- Kohlendioxyd-Partialdruck

Steigt der arterielle $p\text{CO}_2$ aufgrund eines erhöhten Gewebsstoffwechsels, wird die Ventilation über eine Zunahme der Atemtiefe und der Frequenz angeregt. Dabei wird gleichzeitig die CO_2 -Abgabe über die Lunge erhöht. Dies erfolgt solange, bis sich der arterielle $p\text{CO}_2$ wieder normalisiert hat. Dieser Rückkoppelungsmechanismus hält die CO_2 -Produktion und -Abgabe im Gleichgewicht. Gleichsinnige Veränderungen sind nach einer Anreicherung der Inspirationsluft mit CO_2 zu beobachten. Hierbei bildet sich nach einer kurzen Angleichungsphase, bei einem angehobenen arteriellen und alveolären $p\text{CO}_2$, ein neues Gleichgewicht aus. Die ventilatorische Antwort auf eine Erhöhung des $p\text{CO}_2$ erfolgt erst oberhalb eines variablen Schwellenwertes. Unterhalb dieses Wertes (meist 1 mm Hg unter dem normalen $p\text{CO}_2$ -Ruhewert) ist die Grundatmung im wesentlichen CO_2 unabhängig. Dieser Schwellenwert ist vom Wachheitsgrad abhängig (siehe Atemdepression und Schlaf). Er ist auch bei chronisch respiratorischen $p\text{CO}_2$ Abweichungen verändert. So läßt sich beim Emphysematiker eine deutliche Erhöhung dieses Wertes, sowie eine Abschwächung der CO_2 -Antwort beobachten. Bei langdauernder Hyperventilation ist sie dagegen deutlich verstärkt.

Zwischen dem Atemminutenvolumen und dem arteriellen $p\text{CO}_2$ besteht oberhalb des Schwellenwertes ein enges Verhältnis. Diese Beziehung wird als " CO_2 -Antwortkurve" bezeichnet. Sie verläuft etwa linear mit einer

geringen Abflachung im Bereich niedriger CO_2 -Drücke. Dabei führt ein Anstieg des pCO_2 um 1 mm Hg zu einer Ventilationssteigerung von 2.5 - 4.5 l/min (28,79). Es sind jedoch große intra- und interindividuelle Unterschiede zu beachten (66,79).

Verschiedene Faktoren können die Lage, sowie die Steilheit dieser CO_2 -Antwortkurve verändern. Hierbei bedeuten reine Parallelverschiebungen eine Veränderung des Schwellenwertes, oberhalb dessen, einem bestimmten pCO_2 Anstieg die gleiche Änderung des Atemzeitvolumens folgt wie beim Normalkollektiv. Eine Veränderung der Steilheit bedeutet hingegen eine Empfindlichkeitsabnahme bzw. -zunahme des Atemzentrums; d.h. einem bestimmten CO_2 Anstieg folgt eine geringere, bzw. stärkere Zunahme des Atemzeitvolumens. Nach Koepchen und Perkins (79) findet sich bei Azidose, Muskelarbeit, Schmerz, Schwangerschaft und bei Höhenakklimatisation eine reine Linksverschiebung; bei O_2 -Mangel und in Hyperthermie eine Zunahme der Steilheit mit oder ohne Linksverschiebung; Rechtsverschiebungen treten bei Alkalose auf und, oft verbunden mit einer Abnahme der Steilheit, in Schlaf oder Narkose, beim Emphysem und bei chronischer CO_2 -Inhalation.

Die Linearität der CO_2 - Antwortkurven gilt nicht für den gesamten Meßbereich. Zum einen ist sie im Bereich des Schwellenwertes abgeflacht, und zum anderen findet bei Anstiegen des CO_2 -Gehalts der Alveolarluft über 7% trotz Hyperventilation kein Ausgleich mehr statt. Es kommt zur CO_2 Akkumulation, die zu Kopfschmerzen, Verwirrungszuständen und schließlich zu einer sogenannten CO_2 -Narkose mit Atemlähmung führt.

Die CO_2 -Wirkung auf die Atmung erfolgt überwiegend über zentrale Chemorezeptoren, die an der Ventralseite der Medula oblongata lokalisiert sind. Man nimmt an, daß diese Rezeptoren über die H^+ -Konzentration der Extrazellulärflüssigkeit im Hirnstamm beeinflußt werden. Die gute Diffusionsfähigkeit von gelöstem CO_2 durch die Blut-Liquor-Schranke bei gleichzeitig langsamer Diffusion der Ionen H^+ und HCO_3^- bewirkt ein gleichsinniges Verhalten der Liquor- H^+ -Konzentration zum arteriellen pCO_2 . Dies erklärt auch die geringe respiratorische Wirkung einer rein metabolischen Acidose und die geringe Wirkung einer chronischen Hyperkapnie (Liquorhomöostase).

- H^+ Ionenkonzentration

Bei einem Anstieg der H^+ -Ionenkonzentration im arteriellen Blut erfolgt eine Ventilationszunahme, bei einem Abfall eine Ventilationsverminderung. Durch die Änderung der Atemtätigkeit wird über eine vermehrte, bzw. verminderte Abatmung von CO_2 der Änderung der H^+ -Ionenkonzentration entgegengewirkt. Obwohl beide Größen über die "Henderson - Hasselbalch'sche Beziehung" eng miteinander verknüpft sind, handelt es sich um zwei prinzipiell unabhängige Atemantriebe. pH-Senkung und CO_2 -Akkumulation potenzieren sich in ihrer Wirkung auf die Atmung.

Bei experimentell konstant gehaltenem pCO_2 beträgt, bei einer Verminderung des pH-Wertes um 0.1 Einheiten, die Ventilationssteigerung 20 l/min; bei physiologischen Bedingungen mit verstärkter Abatmung von CO_2 hingegen nur 2 l/min (79).

- O_2 -Partialdruck

Eine Abnahme des O₂-Partialdruckes im arteriellen Blut führt zu einer Steigerung der Ventilation. Hierbei besteht keine lineare Beziehung zwischen pO₂ und Atemminutenvolumen. Die Ventilationssteigerung ist bei einem Absinken des pO₂ zunächst gering ausgeprägt und wird erst ab Werten unter 50 mm Hg deutlich erkennbar. Unter 30 mm Hg nimmt sie aufgrund hypoxischer ZNS - Schädigung wieder ab. Unter Normalbedingungen hat der O₂-Partialdruck nur einen geringen Einfluß auf die Atmung. Er wird mit etwa 10 - 15 % an der Ruheatmung angegeben. Bei einem Wegfall anderer Atemantriebe, wie etwa einer Herabsetzung der CO₂-Empfindlichkeit durch Medikamente, Schlaf oder chronischer Hyperkapnie, kann er jedoch zum entscheidenden Atemantrieb werden (19.66.79).

Im Gegensatz zu pCO₂ und pH, die sowohl an peripheren wie an zentralen Chemorezeptoren wirken, wird der O₂ - Mangelantrieb ausschließlich über periphere Chemorezeptoren, dem Glomus caroticum und den Paraganglien des Aortenbogens, vermittelt (66.89).

3.1.2 schlafbedingte Veränderungen der Atmung

Die im Rahmen dieser Studie getesteten Substanzen gehören zur Gruppe der Hypnoanalgetika, d. h. ihnen ist eine sedativ - hypnotische Wirkung eigen. Da durch ein verändertes Bewußtsein auch die Atmungstätigkeit beeinflusst wird, stellt sich die Frage, in welchem Maß die zu messende Atemdepression nun Folge der sedativ - hypnotischen Wirkungskomponente ist oder eine Wirkung des Medikaments per se darstellt.

Im Schlaf kommt es zu einer Abnahme des Atemminutenvolumens und zu einem Anstieg des alveolären und arteriellen pCO₂. Der pH-Wert und der pO₂ sind dagegen nur leicht gesenkt. Nach Robin (83) steigt der pCO₂ um 3-4 mm Hg, der pH fällt um 0.03 Einheiten und der pO₂ um etwa 3-4 mm Hg, nach Inthorn (43) fällt der pO₂ um etwa 6 mm Hg. Wie man aus bei Schlaf gemessenen CO₂ Antwortkurven entnehmen kann, ist sowohl die Ansprechschwelle, wie auch das Maß für die Stimulierbarkeit durch CO₂ Anstiege herabgesetzt (25). Dies dürfte wohl der für die Ventilationsminderung wichtigste Mechanismus sein. Die Atemrhythmik wird unregelmäßiger, bis hin zu "Cheyne - Stoke's" ähnlichen Atemtypen (83). Das Ausmaß der Atemdepression nimmt dabei mit der Tiefe der erreichten Schlafstadien zu (2).

Nach dem Erwachen erfolgt eine prompte Umstellung der Atmung. Der pCO₂, pH und der pO₂ werden innerhalb kurzer Zeit auf die für den Wachzustand geltenden Normwerte rückgestellt.

Quantitative Überlegungen bei Belville (2) zeigen, daß es sich bei der schlafbedingten Atemdepression um ein eigenständiges Phänomen handelt. Sekundäre Effekte bei anderen physiologischen Veränderungen im Schlaf, wie Änderung des Totraums, der physiologischen Residualkapazität, der Gehirndurchblutung, der Atemwegswiderstände oder der arteriellen Sauerstoffsättigung vermögen das Ausmaß der beobachteten Depression nicht zu erklären. Eher dürfte wohl ein herabgesetzter Grundatemtrieb der Regulationszentren der Medulla oblongata bei einem veränderten Funktionszustand der Formatio reticularis dafür verantwortlich sein.

3.1.3 Atemdepression bei Opiaten

Die Atemdepression nach Gabe von rein agonistisch wirkenden Morphinomimetika ist bereits bei geringen Dosierungen (2-4 mg Morphin (25)), die noch unterhalb des therapeutischen Bereichs liegen, erkennbar. Sie nimmt mit steigender Dosierung zu und führt schließlich ab einer Dosis von 200 - 250 mg Morphin (25) zur Atemlähmung. Die Atemdepression zeigt sich in einer Abnahme des Atemminutenvolumens. Dies erfolgt über eine Verminderung der Atemfrequenz und / oder einer Abnahme des Atemzugvolumens (21.29). Die Atemtätigkeit wird unregelmäßiger und es lassen sich periodische Abläufe feststellen (29). Die Ursache dieser Ventilationsverminderung liegt in erster Linie in einer Erhöhung der Reizschwelle und einer Empfindlichkeitsabnahme des Atemzentrums gegenüber einem Anstieg des pCO_2 , bzw. der H^+ -Ionenkonzentration im arteriellen Blut oder genauer im Liquor (21.63.72). Nach Opiatgabe kommt es durch die Minderventilation somit zu einer CO_2 - Akkumulation, d.h. es wird im Körper weniger CO_2 abgeatmet als gebildet wird. Bei Dosen, die noch keine völlige Atemlähmung hervorrufen, vermag nun der pCO_2 - Anstieg auf einem höheren Niveau und im geringeren Ausmaß die Atmungstätigkeit zu stabilisieren. Damit kommt es, bei weiterhin verminderter Ventilation, zur Ausbildung eines neuen Gleichgewichts bei einem angehobenen arteriellen und alveolären pCO_2 . Durch den dann höheren Gehalt an CO_2 je Liter Expirationsluft, wird das verringerte Atemminutenvolumen ausgeglichen, womit sich CO_2 -Produktion und -Abgabe wieder entsprechen. Die verringerte Ventilation bedingt verständlicherweise auch eine geringere Aufnahme von Sauerstoff, was zu einem Abfall des arteriellen pO_2 führt. Einer Hypoxie wird aber in gewisser Weise entgegengewirkt, da die periphere Chemorezeption, im Gegensatz zu den zentralen Chemorezeptoren von den Opiaten weniger beeinflusst zu sein scheint (19.21.63). Dieser Effekt kommt erst bei stark erniedrigten CO_2 -Partialdrücken zum Tragen. Zudem stellt er insgesamt einen eher schwachen Atemreiz dar. Somit vermag er die Depression der zentralen Chemorezeption nur sehr eingeschränkt zu kompensieren. Eine von Morphinomimetika bewirkte Bronchokonstriktion und daraus folgender Erhöhung des Atemwegswiderstands, sowie ein veränderter anatomischer oder physiologischer Totraum der Lunge, scheint, wenn überhaupt, nur eine geringe Rolle bei der Verminderung der Atmung durch Opiate zu spielen (4.5.21). Wesentlich bedeutender sind wohl die Veränderungen von zentralen Kompensationsmechanismen bei verminderter Vigilanz und der Wegfall atemstimulierender Reize wie Schmerz und emotionaler oder physischer Stress.

Der verminderte Atemantrieb nach höheren Opiatdosen äußert sich subjektiv im Fehlen eines Atemnotgefühls. Der wache Patient vermag nach Aufforderung zwar willentlich vermehrt zu atmen und damit dem CO_2 -Abfall und dem CO_2 -Anstieg entgegenzuwirken, er unterläßt dies aber, sobald er nicht mehr ausdrücklich dazu aufgefordert wird.

Sedierung und Atemdepression nach Gabe von Opiaten treten zwar größtenteils gemeinsam auf, sind aber bis zu einem gewissen Grad voneinander unabhängig. Einerseits ist die opiatbedingte Atemdepression bereits bei Dosierungen zu erkennen, die zu gering sind, um Schlaf oder wenigstens Veränderungen der Vigilanz hervorzurufen, andererseits wird die Atemdepression durch Schlaf wesentlich verstärkt. Die Erhöhung der CO_2 -Schwelle und die Verminderung der CO_2 -Empfindlichkeit ist dabei weitaus größer, wie aus der einfachen Summation dieser Effekte nach Morphin oder im Schlaf allein zu erwarten wäre (24). Zumindest ein Teil dieses Effektes läßt sich durch den Wegfall der willkürlichen Kontrolle der Atmung und der verminderten sensorischen

Stimulation im Schlaf erklären.

IV. Material und Methodik

=====

4.1 verwendete Pharmaka

4.1.1 Fentanyl

Fentanyl wurde 1962 von Janssen synthetisiert (44). Dieses vollsynthetisch hergestellte Piperidinderivat des Morphiums hat die chemische Summenformel N-(1-phenethyl-4-piperidinyI)propionanilide dihydrogen citrat). Sein Molekulargewicht beträgt 528.59 (29). In seiner angewandten Form, als Zitratsalz, ist Fentanyl ein weißes kristallines Pulver, das in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln gut löslich ist.

Abb. 3: Struktur- und Summenformel Fentanyl

Fentanyl zeichnet sich gegenüber Morphin durch größere Wirkungsstärke, rascheren Wirkungseintritt und einer relativ kurzen Wirkdauer aus.

Janssen (44.45) und Gardocki (29) fanden in Tierversuchen eine 200 - 500 mal stärkere analgetische Wirkung als für Morphin. Dabei zeigte sich auch, daß Fentanyl wesentlich schneller zu wirken beginnt, andererseits die Wirkung nur 1/2 bis 1/3 mal so lang anhält. Für den Menschen wird in der Literatur (22.25.84) am Wirkungshöhepunkt eine im Vergleich zu Morphin 80 - 130 -fache analgetische Potenz angegeben. Nach i. v. Applikation setzt innerhalb der ersten 5 - 10 Minuten die volle Wirkung ein, die etwa 20 - 40 Minuten anhält (29). Im Vergleich dazu wirkt Morphin 2 - 4 mal länger (22). Beim Kaninchen ließ sich zusätzlich nachweisen, daß die antinociceptive Wirkung von Fentanyl dessen zerebraler Konzentrationsabnahme parallel geht (36.37).

4.1.2 Alfentanil

Alfentanil ist ebenfalls ein von Janssen hergestelltes, vollsynthetisches Piperidinderivat des Morphins. Es wurde 1977 erstmals klinisch getestet (14.15). Chemisch ist es N-(1-(2-(4-ethyl-4.5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1yl)-ethyl)-4-(methoxy methyl)-4-piperidinyI)-N-phenyl propanamide monohydrochloride monohydrat. Sein Molekulargewicht beträgt 471. In seiner angewandten Form als Monochlorhydrat ist Alfentanil ein weißes kristallines Pulver, das in Wasser gut löslich ist (14).

Abb. 4: Struktur und Summenformel Alfentanil

Nach Tierexperimenten (tail withdrawel tests) und ersten klinischen Erfahrungen ist Alfentanil 2 - 3 mal kürzer wirksam als Fentanyl

(14.15). Seine Wirkung setzt dreimal schneller ein (10.60) und an seinem Wirkungshöhepunkt (= 1 - 2 Minuten nach i. v. Injektion) ist die analgetische Potenz drei- bis viermal niedriger als bei Fentanyl (60.74.75.76.98).

4.1.3. Wahl der Dosierung

Die Dosierung von 0.1 bis 0.2 mg/70 kg KM für Fentanyl wird für Kurznarkosen in der Klinik eingesetzt. Mit dieser Dosis erzielt man erfahrungsgemäß, bei geringer Beeinträchtigung der Spontanatmung, eine ausreichende Analgesie von 20 - 30 Minuten Dauer.

Die Dosierung für Alfentanil wurde anhand von Literaturhinweisen und nach dem Ergebnis einer Pilotstudie festgelegt.

Als Dosierung für kurzdauernde Eingriffe (ca. 10 Minuten) bei Spontanatmung werden empfohlen:

- van Leeuwen und L. Deen (59) 0.05 mg/kg KM
- de Castro (14.15) 0.03 - 0.06 mg/kg KM

4.2 angewandte Methoden

4.2.1 Design der Pilotstudie

Zur methodischen Absicherung wurde vor der Hauptversuchsserie eine Pilotstudie mit 6 Probanden durchgeführt. Dabei wurden in einem "Einfach-Blind-Versuch" folgende Dosierungen getestet:

- Fentanyl 0.075 mg/70 kg KM
- Fentanyl 0.15 mg/70 kg KM
- Fentanyl 0.30 mg/70 kg KM
- Alfentanil 0.005 mg/kg KM
- Alfentanil 0.03 mg/kg KM
- Alfentanil 0.04 mg/kg KM

4.2.2 Design der Hauptstudie

Die Hauptstudie erfolgte als kontrollierte, prospektive "Doppel-Blind-Untersuchung" an 30 Probanden. Jeweils 6 Versuchspersonen wurden nach Randomisierung einer der folgenden Gruppen zugeteilt.

- Gruppe 1: Alfentanil 0.01 mg/kg KM
- Gruppe 2: Alfentanil 0.02 mg/kg KM
- Gruppe 3: Alfentanil 0.04 mg/kg KM
- Gruppe 4: Fentanyl 0.15 mg/70 kg KM
- Gruppe 5: Placebo

*Aus Sicherheitsgründen war dem Untersuchungsleiter die jeweils applizierte Substanz und Dosierung bekannt. Weder die Probanden, noch den, an der Durchführung der Versuche beteiligten Personen, wußten das Präparat und die gewählte Dosis.

4.2.3 Auswahl der Versuchspersonen

An der Untersuchung nahmen insgesamt 36 gesunde männliche Versuchspersonen teil. Für die Teilnahme wurden die Probanden finanziell entschädigt. Es galten folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien:

- Alter 18 - 36 Jahre
- Gewicht 50 - 90 kg
- keine akuten oder chronischen Organerkrankungen
- keine Psychosen oder Medikamentenabhängigkeiten
- EEG: ohne Zeichen einer erhöhten Anfallsbereitschaft
- EKG: innerhalb der Norm
- keine Psychopharmakabehandlung während der letzten 2 Wochen
- keine Behandlung mit Hypnoanalgetika während der letzten 2 Wochen
- keine Allergieanamnese
- freiwillige Teilnahme

Die Einhaltung dieser Voraussetzungen wurde durch Anamnesebögen und Laborkontrollen überwacht. Die klinisch chemischen und hämatologischen Parameter umfaßten: kleines Blutbild, Na, K, GOT, GPT, gGT.

4.2.4 CO₂ - Belastungstest

Um geringgradige Veränderungen der Sensitivität des Atemzentrums erkennen zu können und sie quantitativ zu erfassen, sind Atemstimulationstests erforderlich. Hierfür ist eine artifizielle Erhöhung des arteriellen Kohlendioxydpartialdrucks die klassische Methode, mit den genauesten und am besten reproduzierbaren Ergebnissen (21,46,47,81).

Um die Spontanatmung möglichst wenig zu beeinflussen und gleichzeitig den zeitlichen Ablauf der Veränderungen erkennen zu können, verwendeten wir eine abgewandelte Form einer "steady-state-Methode" (13,47,88). Dabei wurde zu fünf festen Zeiten (siehe Abb. 6) die Inspirationsluft der Versuchspersonen mit 4% CO₂ angereichert. Die einzelnen Stimulationsphasen dauerten 4 Minuten. Der Wechsel zwischen Raumluft und dem CO₂-Luftgemisch erfolgte abrupt.

Die Anreicherung der Inspirationsluft mit CO₂ behindert die Abatmung des im Organismus produzierten Kohlendioxyds, d. h. CO₂ akkumuliert im Organismus. Dies führt zu einer Erhöhung des arteriellen pCO₂ und damit auch zu einer Zunahme der extrazellulären H⁺ Konzentration im Stammhirn. Dies stellt den adequate Reiz zur Stimulation des Atemzentrums dar. Je nach Sensitivität des Atemzentrums ist diese Ventilationssteigerung mehr oder weniger stark ausgeprägt.

Nach einer gewissen Zeit kommt es zur Ausbildung eines "steady state", das heißt, durch die verstärkte Atmung wird wieder soviel CO₂ abgeatmet, wie der Organismus produziert. Der alveoläre und arterielle pCO₂ sowie die extrazelluläre H⁺ Konzentration im Hirnstamm haben sich dann auf einem höheren Niveau stabilisiert. Die Anhebung dieses Niveaus bei einer bestimmten inspiratorischen CO₂-Konzentration ist kennzeichnend für das Ausmaß einer Atemdepression.

Bis zur vollständigen Ausbildung eines "steady state" vergehen etwa 20 Minuten (46). Dieser lange Zeitraum ließe keine Messung einer sich schnell verändernden Atemdepression zu. Annäherungsweise wird eine gute Übereinstimmung schon nach wesentlich kürzerer Zeit erreicht (siehe eigene Ergebnisse). Nach 4 Minuten Stimulationszeit kann mit gut reproduzierbaren Ergebnissen gerechnet werden.

Durch die Beimischung von 4% CO₂ nimmt die O₂-Konzentration in der Inspirationsluft von 21 Vol% auf 20,2 Vol% ab. Da der O₂-Mangelantrieb erst bei relativ niedrigen pO₂-Werten zum Tragen kommt, erscheint uns dieser Effekt vernachlässigbar.

4.3 Meßparameter

Um die Verläufe unter den vorgegebenen Versuchsbedingungen möglichst exakt zu messen, wurde die Atmung auf verschiedenen Meßebenen (Intraart.-, endexpir.-, transcut.-Partialdrücke von CO₂ und O₂; Atemzeitvolumen und Frequenz) erfaßt. Zudem wurde gleichzeitig das Elektroenzephalogramm aufgezeichnet, sowie die Plasmakonzentration der Medikamente und die Kreislaufparameter gemessen. Die einzelnen Meßgrößen werden im folgenden jeweils mit einer kurzen Beschreibung der Meßmethode und des Meßgeräts dargestellt.

4.3.1 Atmungsmeßgrößen

4.3.1.1 endexpiratorische Konzentration von CO₂ und O₂

Sofern der pulmonale Gasaustausch nicht erheblich gestört ist, stimmen die CO₂/O₂ Partialdrücke im arteriellen Blut, im arteriatisierten Lungenkapillarblut, sowie im Alveolarraum hinreichend genau überein (siehe physiol. Vorbemerkungen). Der endexpiratorische pO₂ ist intraarteriellen CO₂/O₂-Konzentrationen können somit hinreichend genau über die endexpiratorischen CO₂/O₂-Konzentrationen bestimmt werden (49,77,78,91).

Voraussetzung dafür ist eine mundnahe Abnahme und eine genaue Analyse der Atemgase. Wenn das Analysegerät in der Lage ist, den CO₂- und O₂-Schwankungen im Verlauf eines Atemzyklus zu folgen, läßt sich die endexpiratorische Atemgaskonzentration bestimmen und damit auf die alveoläre Konzentration und schließlich auf die intraarteriellen Partialdrücke zurückschließen.

verwendete Geräte:

für CO₂: "CO₂ - Test" der Firma Erich Jäger. Dieses Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Infrarotabsorption. Die Ansprechzeit der Meßkammer beträgt 0.08 sec für den Vollausschlag. Der Meßbereich reicht von 0 - 10 % CO₂. Die Meßgenauigkeit wird mit +/- 0.2 % CO₂ vom Vollausschlag angegeben. Der Meßwert wird von dem Gerät digital als % Wert angezeigt.

für O₂: "O₂ - Test" der Firma Erich Jäger. Das Arbeitsprinzip dieses Geräts beruht auf einer Partialdruckmessung in einer Brennstoffzelle mit Circoniumoxyd, die Ansprechzeit der Analysenzelle beträgt 0.05 sec für den Vollausschlag. Als Meßbereich wurden bei unseren Untersuchungen 11 - 21 % O₂ gewählt. Die Meßgenauigkeit wird mit +/- 2 % vom Endausschlag angegeben. Der Meßwert wird als Differenzbetrag zur Luftsauerstoffkonzentration von dem Gerät als % Wert digital angezeigt.

Während des Versuchs waren die Atemgasmeßgeräte über beheizte

Kupferrohre mit der Atemmaske verbunden, die luftdicht über Mund und Nase des Probanden befestigt war (siehe Abb. 5). Es wurde darauf geachtet, den Totraum unter der Maske möglichst gering zu halten. Beide Geräte wurden vor und nach jedem Versuch mit Prüfgasen (Firma Linde) geeicht. Das dazu verwendete Prüfgas enthielt 5% CO₂ und 12% O₂, sowie als Rest Stickstoff.

Abb. 5: Versuchsaufbau der Atmungsmessung und Originalmitschrieb der Atmungsparameter

4.3.1.2 Messung des Atemzugvolumens, der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens

In das Mundstück war ein Blendenspirozeptor (Firma Siemens) integriert. Über den kontinuierlich mittels Differenzdruckmessung das Pneumotachogramm registriert wurde (Siregnost FD 10 S). Der Blendenspirozeptor arbeitet nach dem Prinzip der Staudruckmessung. Er mißt die, bei einem Atemstrom beidseits einer Blende auftretende Druckdifferenz. Dabei ist die Blende so gewählt, daß der Differenzdruck über einen weiten Meßbereich zur Atemströmung linear verläuft. Als linearer Meßbereich werden vom Hersteller 0 - 13 l/sec angegeben. Die obere Grenzfrequenz beträgt mehr als 20 Hz. Innerhalb des linearen Meßbereichs ist der Fehler kleiner $\pm 2.5\%$ vom aktuellen Wert.

Vor und nach jedem Versuchsdurchlauf wurde der Blendenspirozeptor mit einem Gasfluß von 1 l/sec geeicht (Servo Ventilator 900 Siemens).

Aus der rechnergestützten Analyse des Pneumotachogramms konnte die Atemfrequenz (Anzahl der Atemzüge pro Minute), die Atemzugvolumina, sowie das Atemminutenvolumen bestimmt werden.

4.3.1.3 Intraarterielle Blutgasanalyse

Die intraarterielle Blutgasanalyse diente im Rahmen der Studie als Referenzmethode und zur Ermittlung des aktuellen pH-Wertes (Wasserstoffionenkonzentration) im Plasma. Zusätzlich wurden transcutan die Gewebspartialdrücke gemessen (Diss. W. Englisch (23)).

Da es sich bei den Versuchspersonen um gesunde junge Männer handelte, bei denen keine Störungen des Gasaustausches und der Atemmechanik zu erwarten waren, hatten wir in der Messung der endexpiratorischen Atemgaskonzentration eine belastungsarme Methode zur Verfügung, die uns zudem durch den kontinuierlichen Meßvorgang ein größeres Maß an Information bot. Unter den gegebenen Voraussetzungen entsprechen sich die intraarteriellen und endexpiratorischen Partialdrücke hinreichend genau (siehe auch Ergebnisse).

Die intraarterielle Blutgasanalyse wurde bei jeweils einem Probanden der 5 Dosisgruppen (insgesamt 5 Probanden) durchgeführt. Dabei wurde bei den Versuchspersonen, nach deren Einwilligung, ein Teflonkatheter in die Arteria radialis oder brachialis eingebracht. Arteriell Blut wurde nach Zeitplan (siehe Abb. 6) aus dem Katheter entnommen und sofort mit dem Mikrobloodanalysator gemessen (ABL 3 Radiometer)

Das Gerät mißt nach folgenden Arbeitsprinzipien:

- pO₂: mittels einer Platinelektrode polarographisch nach Clark
- pCO₂: mittels einer besonders adaptierten Gaselektrode nach Severinghaus
- pH: mittels des Elektrodenpaares Glaselektrode/Kalomelelektrode

Aus versuchstechnischen Gründen (Überschneidung der Probenentnahmen) konnten bei denjenigen Probanden, bei denen die intraarterielle Blutgasanalyse durchgeführt wurde, die Plasmakonzentration des Medikaments nicht bestimmt werden.

4.3.1.4 transcutane Blutgasmessung

Auf die, bei unseren Versuchen durchgeführte transcutane Blutgasmessung wird hier nur am Rande eingegangen. Sie ist Inhalt einer anderen Dissertation (W. Englisch (23)).

Die Messungen wurden mit dem TCM2 Sauerstoffmonitor und dem TCM20-TC Kohlendioxidmonitor der Firma Radiometer durchgeführt.

Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung der transcutan und endexpiratorisch ermittelten Werte. Die Korrelationskoeffizienten betragen bei 14 Probanden und jeweils 170 Meßwerten für die Sauerstoffmessung 0.95 - 0.98 und für die Kohlendioxidmessung 0.94 - 0.98 (23).

4.3.2 Plasmakonzentration der Medikamente

Über einer, in der Vena mediana cubiti liegenden Braunüle V (Viggo) mit 1,4 mm Durchmesser wurden 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 und 128 Minuten nach Beginn der Injektion des Medikaments, mittels einer heparinisierten Monovette 10 ml Blut entnommen. Die Blutproben wurden bis zur Weiterverarbeitung auf Eis gelagert. Nach spätestens 30 Minuten wurden sie zentrifugiert und 2 ml des Plasmas abpipettiert. Bis zum Versand der Proben lagerten sie bei -20 Grad im Kühlschrank.

Die Bestimmung der Konzentrationen von Fentanyl und Alfentanil erfolgte im Institut von P.D.Dr. Dr. Lehmann an der TU-Aachen mittels Radioimmunoassay.

Die Plasmakonzentration wurde in jeder Gruppe bei jeweils 5 Probanden gemessen. Diejenige Versuchspersonen, bei denen eine intraarterielle Blutgasanalyse durchgeführt wurde, waren aus versuchstechnischen Gründen, von der Bestimmung der Plasmakonzentration ausgeschlossen.

4.3.3 Elektroenzephalogramm

Die Anordnung der Elektroden erfolgte auf der nicht dominanten Gehirnseite in den internationalen Standardpositionen frontopolar (Fp), zentral (z) und okzipital (o) gegen eine Bezugselektrode am Ohr (A) (68). Zwei Elektroden, am linken und rechten Lidwinkel und eine Elektrode oberhalb der rechten Augenbraue dienten der Registrierung der raschen und langsamen Augenbewegungen. Zum Versuch wurden die Elektroden auf der, mit Azeton entfetteten Kopfschwarte, mittels eines hautfreundlichen Klebstoffs, festgeklebt. Die ordnungsgemäße Klebetechnik wurde durch eine Widerstandsmessung vor Versuchsbeginn objektiviert. Die Registrierung des EEG erfolgte durch einen 8 Kanal Schreiber des Typs: "Beckmann Accutrace".

4.3.4 Herz und Kreislaufmeßgrößen

4.3.4.1 Blutdruck und Herzfrequenz

Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz wurden mittels eines "DINAMAP" der Firma Applied Medical Research alle 2 Minuten automatisch gemessen. Das Gerät ermittelt neben dem systolischen und diastolischen Druck auch den arteriellen Mitteldruck. Es arbeitet nach dem oszillometrischen Prinzip. Die vom Gerät digital angezeigten Werte wurden fortlaufend protokolliert.

4.3.4.2 Elektrokardiogramm

Mit Hilfe dreier Einmalelektroden, die an den entsprechenden Stellen auf die Haut aufgeklebt wurden, leiteten wir nach EINTHOFEN das EKG ab. Wir bedienten uns dazu eines "Sirecust 304 D" der Firma Siemens. Das EKG diente während des Versuchs lediglich zur Überwachung der Probanden.

4.3.4.3 Fingerpuls (periphere Durchblutung)

Zur indirekten Bestimmung der peripheren Durchblutung befestigten wir am Daumen der linken Hand einen Meßkopf, der als Äquivalent des Daumenblutflusses die relative Lichtabsorption im Gewebe ermittelte. Lichtquelle und Lichtrezeptor waren im Meßkopf integriert. Die Registrierung dieses Meßsignals erfolgte über ein "Sirecust" der Firma Siemens.

4.3.4.4 Hauttemperatur

Ein Temperaturfühler (Thermoelement von Siemens) wurde am Mittelfinger der linken Hand befestigt und damit kontinuierlich die Hauttemperatur gemessen. Diese wurde an einem "Sirecust 300" (Siemens) digital angezeigt und im Abstand von 2 Minuten von Hand in ein Meßprotokoll übertragen.

4.4 Versuchsablauf

Alle Versuche wurden im Labor für experimentelle Anästhesie der Poliklinik der LMU-München in der Zeit vom 1. November bis zum 15. Dezember 1981 durchgeführt.

Bei den einzelnen Versuchen wurde auf gleiche Umgebungsbedingungen geachtet. Die Versuchspersonen lagen auf einer bequemen Liege in einem ruhigen abgedunkelten Raum. Die Lufttemperatur betrug 20 - 23 °C. Alle Versuche fanden vormittags statt. An einem Versuchstag wurden bis zu 2 Versuche durchgeführt.

Alle Versuchspersonen kamen 1 - 2 Tage vor dem Hauptversuch zur Vorstestung ins Institut. Dabei wurden sie über Art und Ablauf der Untersuchung, sowie die damit verbundenen Risiken aufgeklärt und es wurde ihre schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Einhaltung der Einschlusskriterien (siehe 3.2.3) wurde mittels Anamnesebögen und den, aus einer Blutprobe bestimmten Parametern (siehe 3.2.3) überprüft. Außerdem fand eine erste psychometrische Testung statt.

Am Hauptversuchstag mußten sich die Versuchspersonen nüchtern, nach mindestens 8 Stunden Schlaf, zum Versuch einfinden. Nach einer psychometrischen Testung und Befragung wurden zunächst die Elektroden für das 8-kanalige EEG angelegt und deren Leitfähigkeit überprüft. Anschließend wurde in die linke und die rechte Ellenbeuge (Vena mediana cubiti) jeweils eine Braunüle V (Viggo) eingeführt. Einer der Zugänge diente der Injektion des Analgetikums, bzw. Placebos. Er wurde während der ganzen Versuchsdauer von 80 Minuten durch eine Infusion mit 5 % -iger Glukoselösung offengehalten. Der zweite Zugang wurde zur Entnahme der Blutproben für die Bestimmung der Plasmakonzentration der Medikamente verwendet. Nach jeder Blutentnahme wurde mit einer heparinisierten Kochsalzlösung nachgespritzt, um einem Verschuß des Zugangs vorzubeugen.

An Stelle des zweiten venösen Zugangs wurde bei 5 Probanden nach lokaler Infiltrationsanästhesie mit 1 %iger Mepivacainlösung die Arteria radialis oder cubitalis punktiert. Die dazu verwendeten Katheter der Firma Sherwood wurden mit heparinisierten Kochsalzlösung thrombenfrei gehalten. Dieser Zugang diente zur Probenentnahme für die intraarterielle Blutgasanalyse. Ein Dreiwegehahn ermöglichte die Blutentnahmen ohne größere Manipulationen am Versuchsaufbau. 20 Minuten vor Versuchsbeginn wurden den Probanden die Meßelektroden für die transcutane pO₂- und pCO₂ Messung im Schulterbereich und die EKG-Elektroden an der Brust angeklebt. Weiter erfolgte die Fixation der Temperaturfühler am Mittelfinger der linken Hand und die Befestigung des Meßkopfs zur indirekten Ermittlung der peripheren Durchblutung am Daumen der linken Hand. Nach der Palpation der Arteria brachialis wurde außerdem die Blutdruckmanschette des "Dinamap" am rechten Oberarm angebracht.

Kurz vor Versuchsbeginn wurden die Geräte zur Atemgasmessung und der Blendenspirozeptor mit den Prüfgasen bzw. dem Servo Ventilator geeicht und der Hellige Schreiber auf die entsprechenden Werte eingestellt. Den Versuchspersonen wurde eine über Mund und Nase reichende Atemmaske aufgesetzt und auf ihren dichten Sitz kontrolliert. Die Atemmaske war über einen Blendenspirozeptor mit dem Pneumotachographen und durch

dünne beheizte Kupferrohre mit den Atemgasanalysegeräten verbunden. Zwischen der Luftzuleitung- und ableitung war ein Nichtrückatmungsventil integriert. Durch ein Handventil konnte von Raumluftatmung auf Luftatmung mit 4 % CO₂-Gehalt umgeschaltet werden. (siehe Abb. 5)

Die für die CO₂ Stimulationstests benötigte CO₂-Luftmischung wurde vor und während des Versuchs aus Pressluft und CO₂ über eine Gasmischeinrichtung in einen speziellen für Prüfgase geeigneten Kunststoff sack (Firma Linde) geleitet. Die gewünschte Mischung mit 4 % CO₂ wurde mit dem CO₂ Atemgasmeßgerät kontrolliert.

Der Versuch startete mit einem 15 minütigen Vorlauf, in dem die Probanden zur Ruhe kommen sollten, die Leerwerte ermittelt wurden und eine erste Atemstimulation durchgeführt wurde. Der Beginn des Vorlaufs zum Zeitpunkt "-15", der Zeitpunkt der Injektion "0", sowie Beginn und Ende der Atemstimulationen wurden auf allen Originalkurven (EEG, Capnogramm) gekennzeichnet. Auf den EEG - Kurven wurden zudem alle auftretenden Besonderheiten (z. B. Unruhe des Probanden, Öffnen der Augen) vermerkt. Alle 2 Minuten wurden die digital angezeigten Meßwerte für den arteriellen Blutdruck (diastolisch, systolisch, Mitteldruck), Herzfrequenz und periphere Körpertemperatur in die Meßprotokolle übertragen.

Ab Zeitpunkt 0 erfolgte innerhalb einer Minute die Injektion des Medikaments, bzw. Placebos. Die injizierte Substanz war weder der Versuchsperson noch den Untersuchern bekannt. Um Störungen bei der Anflutung des Medikaments zu verhindern, wurde während der Injektion das Blutdruckmeßgerät abgeschaltet.

Bei einem deutlichen Abfall des rescutan bzw. endexpiratorisch gemessenen pO₂ wurden die Probanden aufgefordert, tief durchzuatmen. Jede dieser Aufforderungen wurde auf den Originalkurven vermerkt. Die Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmakonzentration des Medikaments, bzw. zur intraarteriellen Blutgasanalyse, erfolgten zu den im Versuchsplan festgelegten Zeitpunkten (Abb. 6).

Ab der -11., 10., 25., 40., und 55. Minute wurden über jeweils 4 Minuten Atemstimulationstests mit 4 % CO₂ in der Einatmungsluft durchgeführt. Dazu wurde über eine Schaltvorrichtung die Atemmaske mit dem Gasmischbehälter verbunden und die Zufuhr von Raumluft verhindert. Der Versuchsdurchlauf endete nach 65 Minuten.

Nach der Entfernung der Meßvorrichtung wurden die Atemgasmeßgeräte und der Blendenspirozeptor auf die gleiche Art und Weise wie vor dem Versuch geeicht, um eine, eventuell während des Versuchablaufs aufgetretene Drift der Meßfühler erkennen zu können. Anschließend wurden die Probanden über ihre subjektiven Eindrücke befragt und psychometrisch getestet (zu diesem Teil der Studie Dissert. J. Henning (35)).

Nach 128 Minuten erfolgte eine letzte Blutabnahme zur Plasmaspiegelbestimmung.

Abb. 6: Abnahmezeiten für Plasmakonzentration- und Blutgasbestimmung

4.5 Dokumentation und Auswertung

Die Dokumentation und Auswertung aller Daten wurden auf einem Personal Computer vorgenommen (CBM 8032 Commodore, CBM 8050, Epson MX 80, Bit pad, Watanabeplotter WX 4671).

4.5.1 Atmungsmeßgrößen

4.5.1.1 endexpiratorische Konzentration von CO₂ und O₂

Die, während der Versuche, fortlaufend gemessenen Atemgas-Konzentrationen für CO₂ und O₂ wurden mittels eines Hellige Schreiber aufgezeichnet. Er registrierte die Meßwerte in Volumen-%. Für O₂ wurde die Differenz zur Sauerstoffkonzentration der Raumluft (21 Vol%) angegeben. (siehe Abb. 5)

Die Verbindung der Maximalausschläge der einzelnen Atemzüge stellt den zeitlichen Verlauf der endexpiratorischen Atemgaskonzentration dar. Diese Hüllkurve wurde am Digitalisiertisch in den Rechner eingelesen. Dabei bildete der Rechner aus dem Mittelwert des Verlaufs über 30 Sekunden einen Meßwert. Eine eventuell aufgetretene Drift des Analysegeräts (erkennbar an Vor- und Nacheichung) wurde hierbei korrigiert.

Die in Volumen-% gespeicherten Atemgaskonzentrationen wurden nach Korrektur auf Standardbedingungen (Normalwerte für das Untersuchungslabor: Barometerdruck 718 - 726 mm Hg, 75 - 85 % Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur 19 - 22 °C) in die Partialdrücke (Einheit: mm Hg) umgerechnet.

Die Meßwerte wurden, wie oben angegeben, auf Magnetplatte gespeichert und graphisch dargestellt.

4.5.1.2 Atemzugvolumen, Atemfrequenz und Atemminutenvolumen

Das vom Pneumotachographen ermittelte Spirogramm wurde als expiratorisches Zugvolumen mit dem Hellige Schreiber aufgezeichnet (siehe Abb. 5: Capnogramm, Kanal 3). Außerdem wurden sie bereits während des Versuchs direkt auf Magnetband gespeichert. Die Stärke der einzelnen Ausschläge ist dabei dem jeweiligen Atemzugvolumen direkt proportional. Mittels EDV wurde, aus den auf Magnetbändern aufgezeichneten Meßwerten, das Atemminutenvolumen (Addition der Atemzugvolumina über 1 Minute) und die Atemfrequenz (Anzahl der Atemzüge innerhalb einer Minute) berechnet. Der, bei jedem Probanden während des Vorlaufs errechnete Mittelwert, wurde auf den Normalwert für einen jungen Mann mit ca. 70 kg Körpergewicht (8 l/min (79)) umgerechnet und als Maßstab für den weiteren Verlauf genommen. Die graphisch dargestellten Atemminutenvolumina stellen somit keinen absoluten Meßwert dar; sie können jedoch gut zum Vergleich der verschiedenen Gruppen verwendet werden.

Die Parameter wurden automatisch in die EDV eingelesen und auf

Magnetplatte gespeichert. Die graphische Darstellung erfolgte analog der anderen Meßwerte.

4.5.1.3 intraarterielle Blutgasanalyse

Die vom Meßgerät ausgedruckten Werte (in mm Hg bzw. log H⁺ Ionenkonzentration) wurden von Hand in die EDV eingegeben und analog den anderen Meßwerten gespeichert und verarbeitet.

4.5.1.4 transcutane Blutgasmessung

Die fortlaufend erfolgte Messung, wurde direkt in die EDV eingelesen und verarbeitet. Dabei bildete der Rechner über jeweils 30 Sekunden den Mittelwert und speicherte diesen Wert auf einer Diskette. (siehe Diss W. Engl. (23))

4.5.2 Plasmakonzentration der Medikamente

Die in dem auswärtigen Institut ermittelten Werte wurden wie die anderen Meßwerte in die EDV eingegeben und gespeichert. sowie Mittelwerte und Standardabweichung berechnet. Die Bestimmung der Eliminationshalbwertszeiten erfolgte für die einzelnen Probanden durch graphische Ermittlung der Steigung, für die Kollektive mittels Regressionsanalyse.

4.5.3 Elektroenzephalogramm

Die von jedem Probanden erhaltenen Originalkurven (siehe Abb. 32) wurden alle von derselben Person (Frau M. Laub) visuell ausgewertet. Die Ableitungszeit wurde in 40 Sekunden Intervalle eingeteilt und nach folgenden Parametern bewertet:

- die mittlere Schlaftiefe (A bis E. nach Prof. Kugler (56))
- das Auftreten rascher und langsamer Augenbewegungen
RAB. LAB. im Bereich von 0 bis 10

Die visuelle EEG-Auswertung beruht auf dem Erkennen und Registrieren bestimmter Graphoelemente im Kurvenverlauf des EEGs. Diese Elemente sind hinsichtlich ihrer Frequenz, wie auch ihrer Amplitude definiert. Darüber hinaus zieht der EEG-Auswerter die typische Anordnung dieser Wellen mit in die Bewertung ein und gewinnt so seine Beurteilung.

Zur Einteilung der Schlafstadien und ihren Charakteristiken siehe Tabelle Nr. 1.

Tabelle 1: Einteilung der elektroenzephalographischen Stadien und ihre Beziehung zum Wach-Schlafverhalten (EEG-Stadien nach Loomis et al. und Modifikation von Kugler (56.58.59)).

Die visuell gewonnenen Werte wurden in Vigilanzbögen eingetragen und

nach der Eingabe in die EDV mit dem Plotter graphisch dargestellt. Das Ergebnis dieser Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Vigilanzwerte mit den zugehörigen Augenbewegungen sind die Schlaftiefenkurven (=Vigilosomnogramme). Sie stellen eine zeitlich geraffte Übersicht des EEG-Verlaufs dar.

Um die Elektroenzephalogramme einer späteren Computer Auswertung zuführen zu können, wurden die Meßwerte auf Magnet-Band gespeichert. Wir benutzten eine Band-Maschine "VR 3200" der Fa. Bell & Howell, als Datenträger 1/2-Zoll-Ampex-Magnetbänder.

4.5.4 Kreislaufparameter

Die, während der Versuche in die Meßprotokolle eingetragenen Werte für den arteriellen Blutdruck (systolisch, diastolisch, Mitteldruck), der Herzfrequenz und der periph. Körpertemperatur wurden in die EDV übertragen und in Matrizenform auf Magnetplatten gespeichert. Sie standen somit einer weiteren Aufarbeitung und der graphischen Darstellung mit dem Plotter zur Verfügung.

4.6 statistische Verarbeitung

Alle Untersuchungsergebnisse wurden nach dem gleichen Schema ausgewertet:

Arithmetisches Mittel $\bar{x}$ und Standardabweichung s wurden aus den gemessenen Werten eines Parameters zum jeweiligen Zeitpunkt errechnet.

Eine eventuelle Abhängigkeit verschiedener Parameter wurde mittels Korrelationsberechnungen überprüft. Dies erfolgte für die Plasmaspiegelverläufe zu den endexpirator. Partialdrücken von CO_2 und O_2 und für die verschiedenen Methoden der Gaspartialdruckbestimmungen.

Um eine Wahrscheinlichkeitsaussage über den Unterschied hinsichtlich eines Merkmals zwischen zwei Stichproben treffen zu können, ist eine Signifikanzberechnung mit Hilfe eines statistischen Tests notwendig. Wegen der geringen Größe der Kollektive wurde auf diese verzichtet (73,85).

V. Ergebnisse

=====

5.1. Plasmakonzentration der Medikamente

Die im folgenden tabellarisch und graphisch dargestellten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf Gruppen von 5 Probanden.

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die Einzelverläufe der Plasmaspiegel im Vergleich

Abb. 7: Plasmaspiegel Einzelverläufe Fentanyl

Abb. 8: Plasmaspiegel Einzelverläufe Alfentanil

5.1.1. Alfentanil

Tabelle 2 zeigt die Plasmakonzentrationen bei den einzelnen Probanden, sowie die Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der Kollektive.

Nach der intravenösen Injektion über 60 Sekunden, erfolgt ein schneller Anstieg der Plasmaspiegel. Als höchster Mittelwert ergibt sich in der Gruppe 1: 99.19, in der Gruppe 2: 139.6 und in der Gruppe 3: 218.6 ng/ml. Der höchste Wert wird im Mittel in der Gruppe 1 nach 2 Minuten, in der Gruppe 2 und 3 nach 4 Minuten erreicht. In der Gruppe 1 fällt er nach etwa 8 Minuten auf die Hälfte des Höchstwertes ab, in der Gruppe 2 und 3 zwischen der 16. und 32. Minute. Am Ende der Meßzeit, nach 128 Minuten sind in der Gruppe 1 noch durchschnittlich sechs Prozent, in der Gruppe 2 neun Prozent und in der Gruppe 3 vierzehn Prozent des höchsten Mittelwertes nachweisbar. Die Streuung der Einzelwerte ist in allen Kollektiven nach der 1. und 2. Minute sehr weit. Sie erreicht zwischen der 4. und 64. Minute mit Variationskoeffizienten um 20 Prozent ihr geringstes Ausmaß und steigt zur 128. Minute wieder an. Ab der 4. Minute sind die drei Dosisgruppen deutlich zu unterscheiden. Auffällig sind die Verläufe von Proband Nr. 8 und Proband Nr. 27, beide aus der Gruppe 3. Während Proband Nr. 8 bereits nach der 1. Minute seinen höchsten Meßwert erreicht - mit 626.2 ng/ml der höchste Wert aller Messungen - wurde bei Proband Nr. 27 der Maximalwert erst nach 16 Minuten gemessen. Diese beiden atypischen Verläufe sind für die wesentlich größeren Variationskoeffizienten der Gruppe 3 verantwortlich.

Abbildung Nr. 9 zeigt die aus den Mittelwerten gewonnene graphische Darstellung der Plasmaspiegelverläufe in den 3 Gruppen. Nach Erreichen der Höchstwerte erfolgt zunächst ein schneller Abfall des Plasmaspiegels. Dies entspricht der Verteilungsphase des Medikaments. Die sich anschließende langsamere Konzentrationsabnahme, ist durch Umverteilung bestimmt. Sie wird gegen Ende der Versuchszeit von einer vorwiegend durch Elimination gekennzeichneten Phase abgelöst.

In Tabelle 3 sind die aus den Mittelwerten der Plasmakonzentrationen bestimmten Eliminationshalbwertszeiten aufgelistet. Die einzelnen Werte ergaben sich unter der Annahme des Beginns der Eliminationsphase in der 16., 32. und 64. Minute. Die abweichenden Zeiten der Gruppe 3 sind durch atypische Verläufe der Probanden Nr. 12 und 27 bedingt.

Tabelle 2:

PLASMASPIEGEL ALFENTANIL (ng/ml)

Zeit / min	1	2	4	8	16	32	64	128
Gruppe 1: Alfentanil 0.01 mg/kg								
Proband 3	1.15	58.740	75.24	59.72	44.52	29.06	14.1	5.46
Proband 5	33.9	80.48	58.26	44.74	33	19.8	11.13	2.49
Proband 11	16.25	127.6	69.48	45.88	30.52	19.14	12.27	3.89
Proband 20	2	65.26	68.78	57.08	43.7	31.72	18.72	6.01
Proband 28	72.2	163.8	69.44	52.48	45.88	31.76	21.71	9.71
Mittelwert	25.1	99.19	68.24	51.98	39.52	26.29	15.58	5.53
Standardabw.	29.5	45.06	6.161	6.6290	7.183	6.33	4.482	2.708
Variationskoef.	117.5	45.43	9.028	12.75	18.18	24.08	28.77	48.97
Gruppe 2: Alfentanil 0.02 mg/kg								
Proband 10	n	92.15	127.1	106.1	85.94	57.34	31.48	15.68
Proband 19	8.5	106	133.2	107.2	75.82	64.1	32.38	11.38
Proband 22	166.5	189	193.4	148	97.02	65.32	34.47	10.85
Proband 29	34.35	76.95	130	97.18	84.48	63.9	32.98	10.05
Proband 31	43.05	73.5	114.4	115.1	81.29	60.32	38.13	14.92
Mittelwert	63.1	107.5	139.6	114.7	84.91	62.19	33.88	12.57
Standardabw.	70.47	47.37	30.9	19.69	7.804	3.293	2.609	2.545
Variationskoef.	111.7	44.07	22.13	17.17	9.191	5.295	7.701	20.25
Gruppe 3: Alfentanil 0.04 mg/kg								
Proband 7	54.4	131.5	218.9	151.9	106.6	71.52	36.28	9.93
Proband 8	626.2	420.4	285.2	220	166.1	121.3	68.78	29.4
Proband 12	35.7	123.9	243.6	225	186.4	102	79.02	51.85
Proband 17	141.5	376.9	221.1	182	139	88.79	62.86	17.17
Proband 27	7.8	20.5	124.5	154.8	165.4	113.2	92.28	49.11
Mittelwert	173.1	214.6	218.6	186.7	152.7	99.36	67.84	31.49
Standardabw.	258.1	174.2	58.99	54.73	30.77	19.79	20.88	18.7
Variationskoef.	149.1	81.17	26.99	29.31	20.15	19.92	30.78	59.38

Abb. 9: Plasmaspiegel Alfentanil
Mittelwerte n=5
ln2

Abb. 10: Plasmaspiegel Fentanyl
Mittelwerte n=5

Tabelle 3:

ELIMINATIONSHALBWERTSZEITEN (min)

Berechnung der Eliminationshalbwertszeiten für die Gesamtkollektive mittels Regressionsanalyse.

Annahme des Beginns der Eliminationsphase bei der 16. 32. oder 64. min.

	Beginn B (min)	16	32	64
Alfentanil 0.01 mg/kg		40.24	42.49	42.75
Alfentanil 0.02 mg/kg		40.66	41.57	44.74
Alfentanil 0.04 mg/kg		48.34	52.85	52.42
Fentanyl 0.15 mg/70 kg			162.47	

5.1.2. Fentanyl

Tabelle 4 zeigt, analog zu der Darstellung für Alfentanil, Einzelwerte, Mittelwerte, Standardabweichung und Variationskoeffizienten der Fentanylgruppe. Der höchste Mittelwert mit 4.83 ng/ml ergab sich nach 4 Minuten. Zwischen der 8. und der 16. Minute sind noch etwa die Hälfte, und nach 128 Minuten noch ca. 10 Prozent des Höchstwerts nachweisbar. Im Vergleich zu Alfentanil streuen die Einzelwerte über einen größeren Bereich. So betragen die durchschnittlichen Variationskoeffizienten ab der 4. Minute etwa das 1.7 fache der entsprechenden Werte der Alfentanilgruppen.

Tabelle 4:

PLASMASPIEGEL FENTANYL (ng/ml)

Fentanyl 0.15 mg/70 kg KM

Zeit / min	1	2	4	8	16	32	64	128
Proband 2	.06	.73	2.96	2.27	.47	.39	.38	.37
Proband 9	13.22	4.67	3.32	2.5	1.53	.76	.75	.56
Proband 13	.17	8.85	5.92	3.23	1.21	.67	.50	.26
Proband 30	.10	1.07	7.46	4.00	1.58	1.44	.74	.73
Proband 32	.70	1.76	4.51	3.39	.93	.48	.41	.40
Mittelwert	2.85	3.416	4.834	3.078	1.144	.748	.556	.464
Standardabw.	5.802	3.411	1.869	.6995	.4592	.4138	.1781	.1833
Variationskoef.	203.6	99.85	38.66	22.73	40.14	55.32	32.03	39.5

Aus den in den Abbildungen Nr. 7 und 10 dargestellten Verläufen ersieht man, im Vergleich zu Alfentanil, einen schnelleren Abfall während der ersten 15 Minuten, sowie eine langsamere terminale Abklingphase der

Substanz. Dem entspricht die, unter der Annahme des Beginns der Elimination in der 32. Minute, berechnete Halbwertszeit von 162.5 Minuten. Sie ist damit 3 - 4 mal länger als bei Alfentanil.

5.2. Atmung

Soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich die im folgenden dargestellten Ergebnisse auf Gruppen von jeweils 6 Versuchspersonen.

Alle Probanden atmeten spontan. Bei längerdauernden Apnoen und dadurch bedingtem deutlichen Abfall des arteriellen pO_2 , wurden die Probanden aufgefordert, verstärkt zu atmen. Diese Aufforderungen wurden von allen Probanden sofort befolgt. Bei der Mehrzahl der Personen war jedoch mehrmaliges Insistieren erforderlich, da sie nach kurzer Zeit erneut apnoeisch wurden. Abbildung 11 zeigt eine Originalregistrierung von einem Probanden der Gruppe 3 (Alf. 0.04mg/kg). Die, nach den Aufforderungen durchgeführten tiefen Atemzüge, sowie der dadurch bedingte pO_2 Anstieg, bzw. pCO_2 Abfall, sind deutlich zu erkennen.

Abb. 11: Originalregistrierung der Atmungsparameter eines Probanden mit der Dosierung 0.04 mg/kg KM

Alle diese Aufforderungen erfolgten zwischen der 2. und 12. Minute nach Beginn der Injektion. Bemerkenswert ist, daß bei einem Probanden der Fentanylgruppe und bei zwei Probanden der Gruppe 3 selbst der verstärkte Atemanreiz durch die Anreicherung der Inspirationsluft mit 4% CO_2 während der CO_2 -Provokation (Beginn 10. Minute) nicht ausreichte, die Atmung in genügendem Maße zu stimulieren. Nach der 12. Minute waren in allen Gruppen keine weiteren Ansprachen mehr nötig. Im einzelnen verteilen sich die Aufforderungen zur vertieften Atmung wie folgt:

Gruppe:	Alf. 0.01	Alf. 0.02	Alf. 0.04	Fent.
Anzahl der Probanden:	1/6	2/6	5/6	2/6
Anzahl der Aufforderungen:	1	8	22	8
Zeitraum (von-bis in min.):	4.5	2 - 7	2 - 12	4 - 11

5.2.1. endexpiratorische Partialdrücke von CO_2 und O_2

5.2.1.1. Placebo

Abb. 12: Einzelverläufe endexpir. pCO_2 und pO_2 (Placebo)

Abb. 13: Synopsis der Atmungsparameter: endexpir. pCO_2 und pO_2

Atemminutenvolumen und Atemfrequenz der Placebogruppe

- pCO₂

In Abbildung 12 sind die Einzelverläufe, in Abbildung 13 Mittelwerte und Standardabweichung der 6 Probanden dargestellt.

Fast alle Meßwerte, mit Ausnahme der, während der CO₂ - Provokationen gemessenen, liegen im physiologischen Bereich von 35 - 45 mm Hg (54.79). Dabei reicht die Spannweite in der Placebogruppe von 33 - 42 mm Hg. Die pCO₂ Werte der Einzelpersonen sind während des ganzen Versuchsablaufs relativ konstant. Die interindividuelle Streuung ist hierbei wesentlich größer, als die intraindividuelle.

Im Verlauf des CO₂-Provokationstests kommt es bei allen Versuchspersonen zu einem abrupten Anstieg der endexpiratorischen CO₂-Konzentration, die nach kurzer Zeit eine Plateauphase erreicht. Die maximal erreichten Plateauwerte liegen zwischen 40 und 46 mm Hg. Sie sind damit um etwa 6 mm Hg höher als in Ruhe. Wenige Atemzüge nach Beendigung der externen CO₂-Zufuhr erreicht die endexpiratorische CO₂ Konzentration wieder den Ausgangswert. Bei einigen Probanden ist nach den Stimulationen eine kurzzeitige minimale Senkung des pCO₂ zu beobachten. Die einzelnen Versuchspersonen variieren um den für sie jeweils typischen pCO₂-Wert bei den Provokationstests geringer als bei Ruheatmung.

Der pCO₂ Mittelwert bleibt während der ganzen Untersuchungszeit annähernd konstant um 38 mm Hg. Die Spannweite für die verschiedenen Probanden reicht von 37 bis 39 mm Hg. Der durchschnittliche Wert bei den fünf CO₂-Provokationen beträgt 44 mm Hg. Er variiert um +/- 1 mm Hg. Im zeitlichen Verlauf läßt sich eine geringe Tendenz zu niedrigeren pCO₂-Werten erkennen. Dies gilt sowohl für die Ruheatmung, wie auch für die Provokationsphasen. Dieser Effekt ist jedoch kleiner als 1.5 mm Hg. Wie aus den Einzelverläufen ersichtlich, ist die Standardabweichung von etwa 2.5 mm Hg in erster Linie durch die interindividuellen Unterschiede bedingt. Sie ist während der CO₂-Provokationen nur geringgradig (2 / 2.5) kleiner als bei nicht stimulierter Atmung.

Da die graphisch dargestellten Werte die über 30 Sekunden Intervalle errechneten Mittel darstellen, erscheinen in den Diagrammen die Flanken bei Beginn, bzw. Ende der CO₂-Provokationen abgeflachter, als es den tatsächlichen Verhältnissen entspricht. Zum Vergleich dazu die Originalregistrierung, Abbildung Nr.5 und Nr. 11.

- pO₂

Bei den Einzelverläufe des pO₂ sind die inter- und intraindividuellen Abweichungen insgesamt größer, als beim pCO₂. Bei nicht stimulierter Atmung werden Werte zwischen 84 und 116 mm Hg gefunden. Während der ersten Hälfte der Meßzeit weicht ein Proband durch mehrmalige stärkere pO₂ Abfälle vom übrigen Kollektiv ab. Bei den CO₂-Provokationen kommt es in allen Fällen zu einem Anstieg des pO₂.

Bei nicht stimulierter Atmung liegen die Mittelwerte während der ganzen Versuchszeit bei 107 mm Hg gering über dem Normwert. Die Spannweite reicht von 102 bis 110 mm Hg.

Nach Anreicherung der Inspirationsluft mit 4% CO₂ steigt der pO₂

relativ gleichförmig an. Dieser Anstieg erfolgt im Vergleich zum pCO₂ Verlauf verzögert und langsamer. Am Ende der 4-minütigen Stimulationsphase ist noch kein eindeutiges Plateau erreicht. Nach Beendigung der CO₂-Zufuhr fällt der Wert langsam, in einem Zeitraum von 4 - 7 Minuten, wieder auf den Ausgangswert ab. Bei den einzelnen Provokationen werden Spitzenwerte von 116 - 119 mm Hg gemessen. Dies entspricht Anstiegen von 10 - 17 mm Hg. Die Standardabweichung ist während der Provokationen im allgemeinen kleiner, als bei nicht stimulierter Atmung. Entsprechend dem leichten Trend zu niedrigeren CO₂-Konzentrationen, steigen die durchschnittlichen pO₂-Werte im Verlauf der 90 minütigen Untersuchung um etwa 2 mm Hg an.

5.2.1.2 Alfentanil

Abb. 14: Einzelverläufe pCO₂ und pO₂ der Gruppe 3 (Alfentanil 0.04mg)

- pCO₂

Die Abbildung Nr. 14 zeigt die Einzelverläufe der 6 Probanden mit der hohen Dosierung von Alfentanil.

In Abbildungen Nr. 16 - 18 sind Mittelwerte und Standardabweichungen bei den verschiedenen Dosierungen dargestellt.

Während des Vorlaufs liegen die Meßwerte großteils, wie in der Placebogruppe, im unteren Normbereich. Lediglich ein Proband der Gruppe 2 und ein Proband der Gruppe 3 unterschreiten ihn um mehr als 2 mm Hg. Die Mittelwerte liegen in der Gruppe 1 und 2 bei 37 mm Hg; in der Gruppe 3 bei 35 mm Hg. Dem niedrigeren Ausgangswert bei Ruheatmung in der Gruppe 3 entspricht auch der relativ geringe Wert von 42 mm Hg während der CO₂ Provokation: in der Gruppe 1 liegt er bei 44 mm Hg, in der Gruppe 2 bei 43.5 mm Hg. Der Anstieg des pCO₂ unter Stimulation ist in allen Gruppen relativ konstant. Er beträgt in der Gruppe eins und drei 7 mm Hg, sowie in der Gruppe zwei 6.5 mm Hg.

Nach Beginn der Injektion folgt mit einer Latenz von etwa 2 Minuten bei allen Probanden ein Anstieg des pCO₂. Das Ausmaß und die Schnelligkeit des Anstiegs sind von Proband zu Proband verschieden, sie nehmen jedoch mit höherer Dosis zu. Bei Betrachtung der Einzelverläufe zeigt sich, daß, bei nicht stimulierter Atmung, in der ersten Gruppe ein Proband pathologische Werte über 45 mm Hg erreicht; dagegen in der zweiten und dritten Gruppe jeweils drei Probanden. Der letzte pathologische Wert bei Ruheatmung wurde in der Gruppe 1 nach 10 Minuten und in der Gruppe 2 nach 32 Minuten gemessen. In der dritten Gruppe wies ein Proband bis zum Ende der Meßzeit Werte über 45 mm Hg auf. Die Mittelwerte aller drei Gruppen überschreiten nie den physiologischen Bereich. In der Gruppe 3 werden maximal 44.2 mm Hg erreicht. Am Ende der Meßzeit, 65 Minuten nach Injektion, ist der pCO₂ in der Gruppe 1 gerade noch um 1 mm Hg, in der Gruppe 2 um 2 mm Hg und in der Gruppe 3 um 5 mm Hg angehoben.

Insgesamt läßt sich unter Einwirkung von Alfentanil eine weitere Streuung der Meßwerte als bei Placebogabe beobachten. Dies gilt sowohl

für die nicht stimulierte Atmung, wie auch für die CO₂-Provokationen.

Es ist jedoch zu beachten, daß, zwischen der 2. und 12. Minute, bei einem Teil der Probanden nicht der spontane Ablauf wiedergegeben wird, da sie zum Atmen aufgefordert werden mußten (siehe 5.2). Die ohne Aufforderungen erreichten Werte dürften, insbesondere bei den höheren Dosierungen, um einiges höher liegen und auch früher erreicht werden.

Unter den CO₂-Provokationen wird der, bei nicht stimulierter Atmung schon erhöhte CO₂-Partialdruck, noch weiter erhöht. Lediglich während der 1. Provokation mit Beginn in der 10. Minute, scheint die Anstiegsgeschwindigkeit in den Gruppen 2 und 3 verlangsamt zu sein. In beiden Gruppen wird jedoch gegen Ende der Provokationsphase annähernd ein Plateau erreicht. Der maximale Mittelwert liegt während der ersten Provokation in der Gruppe 1 bei 47, in der Gruppe 2 bei 49 und in der Gruppe 3 bei 50,5 mm Hg. Er fällt bei den folgenden Provokationen im zeitlichen Verlauf kontinuierlich ab. Bei der letzten Provokation nach 58 Minuten ist noch in keiner Gruppe der, während des Vorlaufs ermittelte Ausgangswert erreicht. Es werden in der Gruppe 1 noch 44 mm Hg, in der Gruppe 2 noch 45 mm Hg und in der Gruppe 3 noch 46 mm Hg gemessen. Diese Werte liegen um 0,5 bzw 2,5 und 5 mm Hg höher als der Ausgangswert.

Große Interindividuelle Unterschiede zeigen sich insbesondere in der Gruppe 3. Hier werden bei der letzten Provokation Werte zwischen 42 und 52 mm Hg festgestellt. Insgesamt wird erkennbar, daß die interindividuelle Streuung während der Provokationen kaum merklich geringer ist als während der nicht stimulierten Phasen. Die Einzelverläufe stabilisieren sich jedoch auf einem für den jeweiligen Probanden kennzeichnenden Wert.

- pO₂

Abbildung 14 zeigt die Einzelverläufe der 6 Probanden mit der hohen Dosierung von 0.04 mg/kg KM. Der, während des Vorlaufs, bei nicht stimulierter Atmung zwischen 100 und 117 mm Hg liegende pO₂, fällt bei allen Probanden kurz nach Injektion stark ab und erreicht bei 5 von 6 Versuchspersonen Werte um 60 mm Hg. Diese Probanden wurden zum verstärktem Atmen aufgefordert (siehe 5.2.). Durch die Mittelung der Werte über 30 Sekunden Intervalle, werden die Spitzen dieser Abfälle auf den Diagrammen nicht im vollen Umfang dargestellt. Die einzelnen Zacken zwischen der 3. und 12. Minute entsprechen in etwa den nach Aufforderung durchgeführten Ventilationssteigerungen. Man sieht, daß auf die kurzfristigen pO₂-Anstiege meist erneut ein starker pO₂-Abfall folgt. Bei der ersten CO₂-Provokation läßt sich bei 5 von 6 Probanden ein deutlicher Anstieg beobachten. Am Ende der Provokationsphase sind die pO₂ Werte weit gestreut. Sie liegen zwischen 88 und 110 mm Hg. Die Spannweite nimmt im zeitlichen Verlauf ab und erreicht bei der 2. Provokation das während des Vorlaufs vorhandene Ausmaß. Ab der 30. Minute werden nur noch Werte über 90 mm Hg gemessen. Bei den beiden letzten Provokationen (Beginn 40. und 56. Minute) sind die Maximalwerte nur noch geringfügig niedriger als im Vorlauf.

Beim Vergleich der drei Kollektive (Abb. 16 - 18) läßt sich auch beim Verlauf des pO₂ eine deutliche Dosisabhängigkeit feststellen. Während des Vorlaufs liegen die Mittelwerte bei nicht stimulierter

Atmung in der Gruppe 1 und 2 bei ca. 104 mm Hg; in der Gruppe 3 sind sie mit ca. 110 mm Hg etwas höher. Die Maxima bei den CO₂-Provokationen unterscheiden sich nur gering. Sie liegen in der Gruppe 1 bei 120, in der Gruppe 2 bei 118 und in der Gruppe 3 bei 119 mm Hg. Die Geschwindigkeit des pO₂-Abfalls nach Injektion von Alfentanil ist in allen 3 Kollektiven etwa gleich groß; der pO₂ Abfall nimmt jedoch mit steigender Dosis zu. Bezüglich des Verlaufs in den ersten 12 Minuten müssen die Aufforderungen zum Atmen (siehe 5.2.) berücksichtigt werden. In den Gruppen 1 und 2 sind eindeutige Tiefpunkte zu erkennen: nach denen bereits vor der ersten Provokation ein Wiederanstieg erfolgt. Der niedrigste pO₂ wird in der Gruppe 1 nach 3.5 Minuten, in der Gruppe 2 nach 5 Minuten erreicht. Dagegen wird in der dritten Gruppe, durch die äußere Beeinflussung der Spontanatmung zwischen der 3. Minute und dem Beginn der ersten Provokation in der 10. Minute ein Plateau ausgebildet. Bei der ersten Atemstimulation steigt der pO₂ in der Gruppe 1 auf 115, in der Gruppe 2 auf 105 und in der dritten Gruppe auf 98 mm Hg. Ab der 2. Provokation sind in der Gruppe 1 und ab der 3. Provokation in der Gruppe 2 und 3 die Ausgangswerte annäherungsweise wieder erreicht.

5.2.1.3 Fentanyl

Abb. 15: Einzelverläufe des endexpir. pCO₂ und pO₂ (Fentanylgruppe)

-pCO₂

Die in den Abbildungen 15 und 19 dargestellte Fentanylgruppe zeigt während des Vorlaufs einen pCO₂-Mittelwert von ca. 37 mm Hg, der unter Stimulation auf 43 mm Hg ansteigt.

Nach der Injektion erfolgt, wie in den Alfentanilgruppen, eine stärkere Aufspreizung der Einzelverläufe. Die Latenz bis zum Beginn des Anstiegs von ca. 2 Minuten unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen der Alfentanilgruppen. Der Anstieg selber scheint dagegen eher langsamer zu erfolgen. Es müssen dabei auch hier die Aufforderungen zum Atmen (siehe 5.2) innerhalb der ersten 11 Minuten beachtet werden. 2 von 6 Probanden erreichen pathologische Werte. Nach 35 Minuten liegen alle Probanden wieder im physiologischen Bereich. Als maximaler Mittelwert ergibt sich 44.5 mm Hg. 65 Minuten nach Injektion beträgt er noch 40 mm Hg. Damit ist er gegenüber dem Vorlauf noch um 3 mm Hg angehoben.

Während der ersten Provokation wird ein mittlerer CO₂-Partialdruck von 50 mm Hg erreicht. Dieser Wert sinkt bis zur letzten Provokation auf 46 mm Hg. Er ist damit gleichfalls um 3 mm Hg höher als der Vorwert.

Die individuellen Unterschiede entsprechen etwa denjenigen der Alfentanilgruppen

- pO₂

Die Mittelwerte des Sauerstoffpartialdrucks entsprechen während des Vorlaufs in etwa denjenigen der Alfentanilgruppen. Die Werte für Spontanatmung liegen bei 108 mm Hg, unter Stimulation erreichen sie 121 mm Hg. Nach der Injektion fällt der pO₂ langsamer als in den

Alfentanilgruppen. Es läßt sich kein eindeutiger Tiefpunkt feststellen. Bis zur ersten CO₂-Provokation ist kaum ein Wiederanstieg erkennbar. Während der ersten Stimulation liegt der maximale pO₂ bei 104 mm Hg. Bei nicht stimulierter Atmung sind die Ausgangswerte ungefähr nach der 2. Provokation wieder erreicht. Während der 2. und 3. Atemstimulation ist dagegen noch ein deutlich niedrigerer pO₂ als beim Vorwert festzustellen. Die entsprechenden Werte sind 113 und 117 mm Hg.

Abbildungen der folgenden Seiten:

Synopsis der Atmungsparameter endexpir. pCO₂, endexpir. pO₂, Atemminutenvolumen und Atemfrequenz, sowie die Plasmaspiegel in logarithmischer Skalierung

Abb. 16: Gruppe 1 (Alfentanil 0.01 mg/kg KM)

Abb. 17: Gruppe 2 (Alfentanil 0.02 mg/kg KM)

Abb. 18: Gruppe 3 (Alfentanil 0.04 mg/kg KM)

Abb. 19: Gruppe 4 (Fentanyl 0.15 mg/70 kg KM)

5.2.1.4 Gegenüberstellung der Gruppen

- pCO₂

Wie aus den Einzelverläufen ersichtlich wird, ist weniger der absolute pCO₂-Wert kennzeichnend für die medikamentös bewirkte pCO₂-Änderung als das Ausmaß der individuellen Abweichung vom Ausgangswert. Dies verdeutlicht jeweils ein Proband der Gruppe 1 und 2, die während des Vorlaufs einen höheren CO₂-Wert "zulassen", als andere Probanden bei der 1. Provokation unter Medikamenteneinfluß. Abbildung 20 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der 5 Gruppen bei den CO₂-Provokationen als Differenz zum Vorwert im zeitlichen Verlauf.

Abb. 20: Gegenüberstellung der 5 Gruppen
Abweichung des endexpir. pCO₂ vom Ausgangswert

Während die Placebogruppe im zeitlichen Verlauf nur in engen Grenzen variiert, zeigt sich in den Medikamentengruppen eine deutliche Anhebung des pCO₂, die in ihrem Ausmaß von der gegebenen Dosis abhängig ist. So ist selbst der niedrigste Wert der Gruppe 3 höher als der maximale Wert der Gruppe 1. Die Gruppe 2 liegt bei allen 4 Meßpunkten zwischen den entsprechenden Werten der Gruppen 1 und 3. Die Anhebung des pCO₂ im Fentanyl Vergleichskollektiv entspricht in etwa der Gruppe 2. Hierbei zeichnet sich eine geringe Tendenz zum langsameren Abklingen der CO₂ Anhebung ab. Dabei darf ebenso, wie auch beim Verlauf der anderen Kurven, die durch die Standardabweichung beschriebene erhebliche Varianz der Einzelverläufe nicht übersehen werden.

- pO₂

Abb. 21: Gegenüberstellung der 5 Gruppen
Abweichung des endexpir. pO₂ vom Ausgangswert

Abbildung 21 zeigt, analog der pCO₂- Darstellung in Abb. 20, die Abweichung der, während der CO₂-Provokationen maximal erreichten pO₂-Mittelwerte als Differenz zum jeweiligen Vorwert.

Die Placebogruppe bleibt während des ganzen zeitlichen Verlaufs relativ konstant. In den Medikamentengruppen ist die Dosisabhängigkeit deutlich zu erkennen. Insgesamt gleichen sich die pO₂-Werte schneller als die entsprechenden pCO₂-Werte wieder dem Vorwert an. So verkleinern sich beim pO₂, die bei der ersten Provokation erreichten Höchstabweichungen bis zur 2. Provokation um 45 - 75 %. Ab der dritten Provokation sind nur noch geringfügige Abweichungen vorhanden. Die entsprechenden Abfälle beim pCO₂ betragen dagegen nur 20 - 40 %. Während die Gruppe 1 deutlich niedrigere Abweichungen als die anderen Gruppen aufweist, ist ab der 2. Provokation kein eindeutiger Unterschied zu den anderen 3 Gruppen mehr auszumachen. Bemerkenswert ist, daß die Fentanylgruppe bei der 2. und 3. Provokation eine größere pO₂ Erniedrigung als alle Alfentanilgruppen aufweist.

Die Einzelverläufe weisen insbesondere in den Medikamentengruppen eine weite Streuung auf. So ist die Standardabweichung bei den höheren Alfentanildosierungen und in der Fentanylgruppe um einiges größer als in der Placebogruppe. Die Varianz ist auch wesentlich größer als bei den entsprechenden pCO₂-Verläufen.

Abb. 22: Anstieg des pO₂ bei Atemstimulationstests in Abhängigkeit vom entsprechenden pCO₂-Anstieg

Abbildung 22 zeigt die bei den einzelnen CO₂-Provokationen erzielten Partialdruckänderungen von O₂ in Abhängigkeit vom pCO₂.

Dabei sind die links unten liegenden Vorwerte mit den rechts oben liegenden Werten bei Provokation verbunden. Der Vorwert stellt den von der 2.5. bis zur 0.5. Minute vor Beginn der jeweiligen Stimulation erreichten Mittelwert dar. Der Wert unter Provokation wurde für den pCO₂ innerhalb der 4 minütigen Stimulationsphase von der 0.5. bis zur 3.5. Minute gemittelt. Für den entsprechenden O₂-Wert verwendeten wir die über 1 Minute gemittelten Höchstwerte.

In der Placebogruppe zeigen die den 5 Belastungen entsprechenden Geraden eine relativ geringe Differenz in ihrer Steilheit und keine wesentliche Parallelverschiebung. Zu den in den anderen Gruppen während des Vorlaufs ermittelten Geraden, sind jedoch zum Teil erhebliche Unterschiede festzustellen. Dabei ist die Steilheit bei allen Gruppen etwa gleich. Die Unterschiede beziehen sich also in erster Linie auf die Lage und die Länge der Geraden.

Unter Medikamenteneinfluß kommt es in allen Fällen zu einer Rechtsverschiebung. Allgemein verlaufen hierbei die Kurven unter Alfentanil im Vergleich zum jeweiligen Vorlauf und auch zur Placebogruppe in etwa gleich steil. Bei Fentanyl scheint dagegen eine minimale Tendenz zur Abflachung vorhanden zu sein.

Bei der Beurteilung der Kurven der 1. Provokation müssen in der Gruppe

3 sowie in der Fentanylgruppe die Beeinflussung der Vorwerte durch die Aufforderungen zum Atmen berücksichtigt werden.

5.2.1.5 Abhängigkeit des endexpir. CO₂-Partialdrucks vom Plasmaspiegel

In den Abbildungen 16 - 19 sind die Plasmaspiegelverläufe in logarithmischer Skalierung den entsprechenden Gaspartialdruckverläufen gegenübergestellt. Aus diesen Kurven wird ersichtlich, daß für die Abweichungen der Partialdrücke von CO₂ und O₂ eine Dosisabhängigkeit anzunehmen ist. Da sich diese Ergebnisse auf die Mittelwerte beziehen, besagt dies jedoch recht wenig über die individuellen Abhängigkeiten aus. Um hierüber ein schlüssige Aussage machen zu können, sind Korrelationsberechnungen nötig.

Bei den Berechnungen wurde eine logarithmische Dosiswirkungsbeziehung angenommen. Dabei wurden sowohl für die Verläufe bei nicht stimulierter Atmung wie auch bei den Provokationen die individuellen Abweichungen von den, während des Vorlaufs erzielten Ausgangswerten herangezogen. Da die Zeiten der Plasmaspiegelmessungen und der Provokationen nicht übereinstimmen, wurden die Plasmaspiegel unter der Annahme des Verlaufs der Abklingkurve zwischen den jeweiligen Meßpunkten als einer Funktion 1. Ordnung auf die Zeiten der Provokationen umgerechnet.

Im einzelnen ergeben sich folgende Korrelationen:

a) Differenz des endexpiratorischen pCO₂ zum Ausgangswert während der CO₂-Tests/ Logarithmus des Plasmaspiegels auf die Zeitpunkte der Provokationen umgerechnet:

Alfentanil: 15 Probanden 60 Meßwerte $r = 0.77$

Regressionsgerade: Diff. pCO₂ (mm Hg) = $-8.63 + 7.79 \cdot \log \text{Plasmasp.}$

Mittelwerte $n=12$ $r = 0.90$

Fentanyl: 5 Probanden 20 Meßwerte $r = 0.17$

Mittelwerte $n=4$ $r = 0.99$

In der Abbildung Nr. 23 sind die Meßwerte der Alfentanilgruppen als Punktwolke aufgetragen und die Regressionsgerade von X auf Y eingezeichnet.

Abbildung Nr. 24 zeigt die analog dargestellten Werte der Fentanylgruppe. Hierbei sind die bei den einzelnen Probanden gemessenen Werte durch unterschiedliche Symbole gekennzeichnet und durch eine angenommene Regressionsgerade verbunden.

b) Differenz des endexpiratorischen pCO₂ zum Ausgangswert bei nicht stimulierter Atmung / Logarithmus des Plasmaspiegels zum Zeitpunkt der Blutprobenentnahme:

Alfentanil: 15 Probanden 60 Meßwerte $r = 0.65$

Fentanyl: 5 Probanden 20 Meßwerte $r = -0.24$

c) Abweichung des endexpiratorischen pCO₂ während der CO₂-Tests in Prozent des Ausgangswerts / Logarithmus des Plasmaspiegels auf die Zeitpunkte der Provokationen umgerechnet:

Alfentanil: 15 Probanden 60 Meßwerte $r = 0.73$
Fentanyl: 5 Probanden 20 Meßwerte $r = 0.43$

Abb. 23: Alfentanil
Korrelation der Abweichung des pCO₂ zum Plasmaspiegel (log)

Abb. 24: Fentanyl
Korrelation der Abweichung des pCO₂ zum Plasmaspiegel (log)

5.2.2 Atemminutenvolumen und Atemfrequenz

Die Berechnung der Ergebnisse erfolgte aus den auf Magnetbändern aufgezeichneten Originalwerten. Da bei dem Probanden Nr. 23 der Placebogruppe und dem Probanden Nr. 7 der Gruppe 3 die Aufzeichnung fehlerhaft erfolgte, konnten in diesen Kollektiven nur jeweils 5 Probanden zur Mittelwertsberechnung herangezogen werden.

Die in den Graphiken dargestellten Atemvolumina stellen aus methodischen Gründen keine Absolutwerte dar (siehe 4.5.3.2). Sie sind aber in allen Gruppen nach dem gleichen Prinzip errechnet und können damit zum Vergleich der Gruppen herangezogen werden. Aus den gleichen Gründen unterblieb auch die Berechnung der Standardabweichung.

5.2.2.1 Placebo

Im untersten Diagramm der Abbildung Nr. 13 sind die Mittelwerte von 5 Probanden der Placebogruppe dargestellt.

Während das Atemminutenvolumen bei nicht stimulierter Atmung relativ gleich bleibt, zeigt die Atemfrequenz im zeitlichen Verlauf eine ausgeprägte Inkonstanz. Im Vorlauf werden, mit 9.5 Atemzügen je Minute, Werte am Unterrand des physiologischen Bereichs (nach Schmidt-Thews 10 - 18 je Minute (89)) gemessen. Sie steigen bis zur 47. Minute auf fast 14 je Minute an. Bis zum Ende der Versuchszeit fallen sie wieder auf 10.5 je Minute ab.

Bei allen CO₂-Provokationen kommt es sowohl zu einem Anstieg des Atemminutenvolumens, wie auch der Atemfrequenz. Die beim Atemzeitvolumen maximal erreichten Werte liegen bei der 1. Provokation um 55 % und bei der 3. Provokation um 70 % über den Ruhewerten. Während bei Beginn der Provokation der Anstieg sehr rasch erfolgt, dauert es nach dem Ende der CO₂-Zufuhr etwa 3 - 4 Minuten bis der Ausgangswert wieder erreicht ist. Auch hier ist im zeitlichen Verlauf, entsprechend dem Trend zu niedrigeren pCO₂ und höheren pO₂ Werten, eine geringe Zunahme des Atemminutenvolumens zu beobachten.

Die Steigerung der Atemfrequenz ist wesentlich ungleichmäßiger. Sie

variiert zwischen etwa 2 Atemzügen je Minute (1. und 2. Provokation) und etwa 4 je Minute (3. und 4. Provokation). Dies bedeutet, daß die Ventilationszunahme bei den ersten beiden Provokationen zum großen Teil über eine Zunahme des Atemzugvolumens erfolgte, wogegen bei der 3. und 4. Stimulation eine gleichmäßige Steigerung der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens vorgelegen hat.

5.2.2.2 Alfentanil

In den Abbildungen 16 - 18 sind die Verläufe der 3 Alfentanilgruppen dargestellt.

Bereits während des Vorlaufs zeigen sich ausgeprägte Unterschiede sowohl zwischen den 3 Alfentanilgruppen, wie auch zur Placebogruppe. So steigt etwa bei den CO₂-Stimulationen das Atemminutenvolumen in der Gruppe 2 um 45 %, in der Gruppe 1 um 65 % und in der Gruppe 3 um 80 %. Die Grundwerte für die Atemfrequenz liegen in der Gruppe 1 bei dreizehn, in der Gruppe 2 bei zehn und in der dritten Gruppe bei 10,5 je Minute. Sie steigen unter Stimulation in der Gruppe 1 um ca. 2,5 und in der Gruppe 2 und 3 um jeweils 3 Atemzüge je Minute an.

Nach Injektion fällt in allen 3 Gruppen sowohl das Atemminutenvolumen, als auch die Atemfrequenz. Das Ausmaß des Abfalls ist für beide Parameter dosisabhängig.

Bei den Verläufen der Gruppen 2 und 3 zwischen der 2. und 12. Minute müssen die Aufforderungen zum Atmen berücksichtigt werden (siehe 5.2). Da die Probanden auf die Aufforderungen meist mit wenigen tiefen Atemzügen antworteten, ist in diesen Gruppen die Minderung der Ventilation weniger stark ausgeprägt als die Abnahme der Atemfrequenz. Am Tiefpunkt - nach 3 Minuten in den Gruppen 1 und 2 und nach 5 Minuten in der Gruppe 3 - werden in der ersten Gruppe noch durchschnittlich 8,5, in der zweiten Gruppe 5 und in der Gruppe 3 noch 4 Atemzüge je Minute gezählt. In der Gruppe 1 werden bei nicht stimulierter Atmung bei beiden Parametern nach der 1. Provokation praktisch wieder die Vorwerte erreicht. In den Gruppen 2 und 3 ist das Atemminutenvolumen jedoch bis zum Ende der Versuchszeit erniedrigt. In der 50. Minute liegt es in der Gruppe 2 noch um 10 %, in der Gruppe 3 noch um 25 % unter den Vorwerten. Die Atemfrequenz ist nach der 1. Provokation in allen Gruppen gering höher als im Vorlauf.

Unter den CO₂-Provokationen tritt der zeitliche Verlauf der Ventilationsminderung deutlicher hervor. Hierbei ist in allen Gruppen bei der letzten Provokation der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht. Die Maximalwerte in Prozent des jeweiligen Vorwerts steigen von der 1. zur 4. Provokation, also von der 13. zur 58. Minute, in der Gruppe 1 von 81 auf 92 %, in der Gruppe 2 von 72 auf 86 % und in der dritten Gruppe von 56 auf 79 %. Es fällt auf, daß in der Gruppe 2 und 3 von der 3. zur 4. Provokation sogar eine geringfügige Abnahme des Höchstwertes festzustellen ist. Der zeitliche Verlauf der Atemfrequenzsteigerungen unter den Stimulationen ist weniger deutlich ausgeprägt. Es kommt zwar auch hier in allen Fällen zu einer Zunahme; sie variiert jedoch relativ weit. Spätestens bei der 3. Provokation werden in allen Alfentanilgruppen die Ausgangswerte wieder erreicht oder sogar übertroffen. Allgemein scheinen unter Medikamenteneinfluß Atemfrequenz und Atemminutenvolumen sich synchroner zu verhalten als in der Placebogruppe.

5.2.2.3 Fentanyl

Abbildung 19 zeigt den Verlauf der Fentanylgruppe.

Während des Vorlaufs steigt das Atemminutenvolumen bei der CO₂-Provokation um ca. 68 %. Die Atemfrequenz beträgt in Ruhe etwa 11 je Minute; sie steigt während der Stimulation auf etwa 15 je Minute an.

Der Abfall nach Injektion der Substanz scheint im Vergleich zu den Alfentanilgruppen langsamer zu verlaufen. Der Tiefstpunkt für das Atemminutenvolumen wird nach 7 Minuten; für die Atemfrequenz direkt vor der 1. Provokation nach 10 Minuten erreicht. Es werden minimal 6 Atemzüge je Minute gemessen. Es gilt auch hier die eingeschränkte Beurteilungsfähigkeit für diesen Bereich (siehe 5.2). Der Wiederanstieg des Atemminutenvolumens erfolgt im Vergleich zu den Alfentanilgruppen etwas langsamer. Der Ausgangswert wird auch hier bis zum Ende der Meßzeit nicht erreicht. Das Atemminutenvolumen liegt in der 50. Minute noch um 27 % unter dem Vorwert. Der Ausgangswert der Atemfrequenz wird nach 30 Minuten wieder erreicht.

Bei den CO₂-Provokationen ist der Wiederanstieg des Atemminutenvolumens deutlicher ausgeprägt. Die Maximalwerte steigen von 65 % bei der 1. Stimulation kontinuierlich auf 82 % des Vorwerts bei der 4. Provokation. Die Atemfrequenz nimmt bei den Stimulationen im zeitlichen Verlauf bis zur 3. Provokation ebenfalls zu; sie erreicht aber gleichfalls nie den Ausgangswert.

5.2.2.4 Gegenüberstellung der Gruppen

Abb. 25: Abweichung des Atemminutenvolumens vom Vorwert bei Atemstimulationstests Gegenüberstellung der 5 Gruppen

Abbildung Nr. 25 zeigt den Vergleich der prozentualen Abweichungen des Atemminutenvolumens vom jeweiligen Vorwert während der CO₂-Provokationen.

Dabei ist zu beachten, daß die Vorwerte, die für 0 % gesetzt wurden, von Gruppe zu Gruppe relativ große Unterschiede aufweisen. So beträgt der niedrigste Vorwert (Fentanylgruppe) 11.25 l/min; der höchste (Gruppe 3) dagegen 14.25 l/min. In der Placebogruppe läßt sich auch im zeitlichen Verlauf eine Instabilität der erreichten Werte erkennen. Hier liegt der bei der 3. Provokation erzielte Maximalwert um ca. 17 % über dem Ausgangswert.

Die Medikamentengruppen zeichnen sich gegenüber der nicht behandelten Gruppe durch eine ausgeprägte Verringerung der Ventilation aus. Alle Meßwerte bis zum Ende der Versuchszeit liegen unter dem Ausgangsniveau. Eine eindeutige Dosisabhängigkeit ist nur bei der 1. Provokation zu beobachten. Bis zur 3. Provokation haben sich die Meßwerte soweit angenähert, daß kaum noch Unterschiede zu erkennen sind. Ebenfalls bis zur 3. Provokation ist im zeitlichen Verlauf ein deutlicher Wiederanstieg vorhanden. In den Gruppen 2 und 3 verringert sich die Ventilationsantwort bis zur 4. Provokation anschließend wieder geringfügig.

Der zeitliche Verlauf bei der Fentanylgruppe ist derjenigen der Alfentanilgruppen sehr ähnlich. Bei den ersten beiden Stimulationen

liegt sie zwischen der Gruppe 2 und 3. Ab der 3. Provokation sind auch hier keine wesentlichen Unterschiede mehr auszumachen.

- CO₂-Antwortkurven

In Abbildung 26 sind die bei den einzelnen Stimulationstests erzielten Atemminutenvolumina den entsprechenden CO₂-Veränderungen gegenübergestellt. Die einzelnen Linien verbinden vor und während der Atmungsstimulationen gemessene Werte. Dabei stellt die Kurve V die während des Vorlaufs ermittelte Atemantwort dar. Die, unter Medikamenteneinfluß ermittelten Kurven sind in ihrer zeitlichen Abfolge von rechts nach links aufgereiht.

Abb. 26: CO₂-Antwortkurven (Anstieg des Atemminutenvolumens in Abhängigkeit vom pCO₂-Anstieg bei Atemstimulationstests)

Die graphische Darstellung entspricht in der Literatur beschriebenen CO₂-Antwortkurven (47.66.79.81). Zu den klassischen physiologischen Experimenten bestehen jedoch mehrere methodische Unterschiede (siehe Diskussion).

In der Placebogruppe sind nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Provokationen zu erkennen. Im zeitlichen Verlauf kommt es lediglich zu einer leichten Zunahme der Steigung und einer minimalen Linksverschiebung. Bei einem Anstieg des pCO₂ um 1 mmHg beträgt die Ventilationszunahme zwischen 0.70 und 0.95 l/min.

Bei Betrachtung der Vorwerte in den Medikamentengruppen fallen ausgeprägte Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf. So variieren die Atemantworten auf den Anstieg des pCO₂ um 1 mm Hg zwischen 0.6 l/min in der Fentanylgruppe und fast 1 l/min in der Gruppe 3.

Nach Gabe des Opiats erfolgt in allen Fällen eine Verschiebung der Kurve nach rechts. Das Ausmaß der Verschiebung ist deutlich dosisabhängig. In den Alfentanilgruppen 1 und 3, wie auch in der Fentanylgruppe bleiben die Steigungen der Kurven dabei in etwa gleich. In der Gruppe 2 ist eine geringe Abflachung von 0.73 auf 0.62 l/min/mmHg zu erkennen. Die ersten Provokationen der Gruppe 3 und der Fentanylgruppe müssen hierbei außer acht gelassen werden, da die, diesen Kurven zugrundeliegenden Vorwerte von außen beeinflusst sind (siehe 5.2).

Zwischen den Alfentanilkollektiven und der Fentanylgruppe sind keine eindeutigen Unterschiede erkennbar. Das Ausmaß der Verschiebung in der Fentanylgruppe entspricht etwa der Gruppe 2.

5.2.3 intraarterielle Blutgasanalyse

Eine intraarterielle Blutgasanalyse wurde in jeder Gruppe nur bei jeweils einem Probanden durchgeführt. Es können somit nur Einzelverläufe wiedergegeben werden.

5.2.3.1 intraarterieller pCO₂ und pO₂

Abbildung 27 zeigt den Vergleich der intraarteriell und

endexpiratorisch gemessenen Partialdrücke von CO₂ und O₂ bei einem Probanden aus der Gruppe 3.

Abb. 27: Vergleich der endexpiratorischen und der intraarteriellen Partialdrücke, sowie pH-Wert des Probanden Nr. 25 (Gruppe 3)

- pCO₂

Die intraarteriellen und endexpiratorischen Meßwerte stimmen während der ganzen Meßzeit gut überein. Bei Betrachtung aller 120 Meßwerte zeigt sich, daß die endexpiratorischen Werte um durchschnittlich 0.38 mmHg unter den intraarteriellen Werten liegen. Der Korrelationskoeffizient für diese, bei 5 Probanden ermittelten Werte beträgt 0.94. Er liegt bei den 5 Probanden zwischen 0.89 und 0.99.

Während der Provokationen sind die durchschnittlichen endexpir. Werte um 0.62 mm Hg höher, bei nicht stimulierter Atmung dagegen um 1.2 mm Hg niedriger, als die entsprechenden intraarteriellen Werte.

Der Proband Nr. 14 (Abb. 30) mit der Dosierung von 0.02 mg/kg KM Alfentanil zeigt bis zum 4. Atemstimulationstest eine gleichbleibende Erhöhung des intraarteriellen pCO₂. Dies entspricht auch den endexpiratorischen Werten. Der Korrelationskoeffizient für diesen Probanden beträgt 0.97.

- pO₂

Wie auch aus dem Diagramm des Probanden Nr. 24 ersichtlich, ist die Übereinstimmung der Sauerstoffpartialdrücke noch geringgradig besser als beim pCO₂. Lediglich während der ersten 10 Minuten nach Injektion von Alfentanil sind die intraarteriellen Werte deutlich niedriger. Im Durchschnitt der 120 Meßwerte sind die endexpiratorischen Partialdrücke um 8.08 mmHg höher als die intraarteriellen Werte. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0.965. Er streut bei den einzelnen Probanden zwischen 0.95 und 0.98.

Im Gegensatz zum Verhalten des pCO₂, wird die Differenz des pO₂ bei den Provokationen geringer. Sie nimmt von im Mittel 10.48 mmHg außerhalb der Stimulationen auf 4.55 mmHg während der Provokationen ab.

5.2.3.1 pH-Wert

Der intraarterielle pH-Wert ist eng mit dem CO₂-Partialdruck verknüpft (siehe phys. Vorbemerkungen). Um die reziproke Abhängigkeit deutlich zu machen, ist bei den Diagrammen den pH-Verläufen die entsprechenden intraarteriellen pCO₂-Verläufe gegenübergestellt.

- Placebo

Abb. 28: Intraarterieller pH-Wert und pCO₂ des Prob. 23 (Placebo)

Der in Abbildung Nr. 28 dargestellte unbehandelte Proband weist sowohl

für den pH-Wert, wie auch für den intraarteriellen pCO_2 , nur Meßwerte innerhalb des physiologischen Bereichs auf. Während der Atemstimulationstests kommt es in allen Fällen zu einem Anstieg des pCO_2 und zu einem Abfall des pH-Werts. Die niedrigsten pH-Werte während der CO_2 -Provokationen liegen sehr konstant zwischen 7.36 und 7.37; dem entsprechen intraarterielle pCO_2 -Werte von 41.5 - 43.7 mmHg.

- Alfentanil

Abb. 29: intraarterieller pH-Wert und pCO_2 des Prob. 26 (A. 0.01 mg/kg)

Abb. 30: intraarterieller pH-Wert und pCO_2 des Prob. 14 (A. 0.02 mg/kg)

Die Abbildungen 27, 29 und 30 zeigen die 3 mit Alfentanil behandelten Probanden. Bis auf einen leicht alkalischen Meßwert (Proband 14), liegen während des Vorlaufs auch hier alle pH-Werte im physiologischen Bereich. Bei den Vorwert-Provokationen werden Tiefstwerte von 7.36 bis 7.38 gemessen.

Nach Injektion erfolgt in allen Fällen ein Abfall des pH-Werts. Die Probanden 26 (Alfentanil 0.01 mg/kg) und 24 (Alfentanil 0.04 mg/kg) erreichen spontan pathologische Werte unter 7.35. Lediglich Proband Nr. 14 (Alfentanil 0.02 mg/kg) bleibt bei nicht stimulierter Atmung im physiologischen Bereich. Bei den CO_2 -Provokationen unter Alfentanil werden bei allen Probanden bis zum Ende der Meßzeit pathologische Werte gemessen. Dabei wird der tiefste Meßwert von den Probanden 24 und 26 bei der ersten Provokation erreicht. Er beträgt bei Nr. 24: 7.313, bei Nr. 26: 7.323. Während die Probanden 24 und 26 im weiteren Verlauf eine Tendenz zur Normalisierung aufweisen, fällt Proband 14 im Laufe der Zeit weiter ab. Er erreicht seinen Tiefstpunkt von 7.32 erst bei der 4. Provokation. Bei nicht stimulierter Atmung werden bei ihm jedoch nur Meßwerte im physiologischen Bereich gemessen. Proband 26 liegt außerhalb der Atemstimulationsphasen nach der 1. Provokation wieder im physiologischen Bereich; bei Proband 24 wird dagegen noch in der 54. Minute ein Wert unter 7.35 gemessen. Die pH- und die pCO_2 -Kurven laufen bei allen drei Probanden über die ganze Meßzeit reziprok parallel.

- Fentanyl

Abb. 31: intraarterieller pH-Wert und pCO_2 des Prob. 6 (Fentanyl)

Der mit Fentanyl behandelte Proband (Abb. 31) zeigt ein ähnliches Verhalten wie die Probanden 26 und 24. Bei der Vorwertbelastung beträgt der Tiefstwert 7.375. Nach Injektion wird bei der ersten Provokation ein minimaler Wert von 7.315 erreicht. Anschließend ist eine Tendenz zur Normalisierung zu beobachten. Der letzte pathologische Meßwert bei nicht stimulierter Atmung wurde in der 40. Minute gemessen. Zum intraarteriellen pCO_2 ist gleichfalls eine enge Beziehung vorhanden.

5.3 Vigilanz

Substanzen aus der Gruppe der Morphinomimetika gehören zu den Hypnoanalgetika. Die Messung der EEG-Aktivität wurde bei unserer Untersuchung folglich in Erwartung einer medikamentös induzierten Vigilanzminderung durchgeführt. Der Verlauf des im Elektroenzephalogramm erkennbaren Wachheitsgrades stellt zudem auch einen wichtigen Einfluß auf die Atmung dar. Die Veränderungen des Wachheitsgrades werden im folgenden durch Vigilosomnogramme nach Kugler (56,57,58,59) quantitativ und in zeitlich komprimierter Form dargestellt.

5.3.1 Placebo

Nach Placebo-Gabe wurden bei unseren Versuchspersonen während der Versuchsdauer von 80 Minuten im allgemeinen mehrfach Übergänge in Stadien der Subvigilanz und des Schlafs beobachtet. Zwei der sechs Probanden schliefen zwischen der 15. und der 30. Minute ein. Die Dauer des physiologischen Schlafs betrug dabei 15 bzw 30 Minuten. Abbildung 32 zeigt Ausschnitte des EEG eines unbehandelt gebliebenen Probanden.

Abb. 32: EEG-sample des Probanden Nr. 4 (Placebo)

Man sieht in der 31. und 50. Minute Stadien leichten Schlafs mit der hierfür kennzeichnenden, niedrigen langsamen Tätigkeit, die von niedrigen, raschen Wellen überlagert ist. Weiter sind typische K-Komplexe erkennbar. Im Vigilosomnogramm entsprechen die beiden EEG-Auszüge den Stadien C0 bzw C1. In der 56. bzw. 65. Minute ist der Proband in seiner Vigilanz nur gering eingeschränkt, entsprechend Vigilosomnogrammstadium A1 bis A2. Im EEG herrscht abgeflachte α - Tätigkeit vor.

Abbildung 33 zeigt das Vigilosomnogramm des gleichen Probanden.

Abb. 33: Vigilosomnogramm des Probanden Nr. 4 (Placebo)

Die Versuchsperson ist bis zur 5. Minute völlig wach. Anschließend kommt es zum Auftreten leichter Vigilanzschwankungen, die ab der 15. Minute langsam in Stadien leichten Schlafes übergehen. In der 55. Minute erwacht der Proband relativ abrupt. Bis zum Ende der Meßzeit herrschen dann Stadien leichter Müdigkeit vor.

Die Charakteristika des typischen zeitlichen Verlaufs kommen beim Einzelfall nicht immer zum Ausdruck. Abbildung 34 zeigt nun den Mittelwertsverlauf mit den Standardabweichungen. An ihr lassen sich die Gemeinsamkeiten des Verlaufs von Vigilanzschwankungen in einer Gruppe besser erkennen.

Zu Beginn besteht im allgemeinen ein Wachheitszustand mit gespannter Aufmerksamkeit und gut erhaltener Aufmerksamkeitsdynamik. Beim ruhigen Liegen entwickelt sich langsam ein Entspannungszustand. Dieses typische Verhalten für eine Routine-EEG-Ableitung zeigt sich auch in unserer Placebogruppe. Etwa nach 40 Minuten beginnen die Untersuchten die

Atemmaske und den Druck der Auflageflächen des Körpers (da man ruhig liegen und die Aufnahme nicht stören soll) als lästig zu empfinden. Es kommt zu einem vermehrten Zustrom von propriozeptiven Afferenzen und die Zunahme der kognitiven Prozesse führt zu einem spontanen Angleich an das Ausgangsverhalten. Dieser typische spontane Verlauf variiert selbstverständlich je nach den Umweltbedingungen und Probanden. Die Größe der Standardabweichung gibt diesen Sachverhalt für unsere Gruppe wieder.

Bei den Augenbewegungen läßt sich ebenfalls eine Verschiebung feststellen. Sie verläuft im wesentlichen parallel zu den Vigilanzänderungen. Hierbei wird eine Vigilanzminderung von einer Zunahme der langsamen Augenbewegungen begleitet. Entsprechend nehmen die schnellen Augenbewegungen ab.

Bei der genauen Auswertung der Einzelverläufe zeigte sich, daß Manipulationen am Probanden wie Blutabnahmen oder Aufpumpen der Blutdruckmanschette, sowie die CO₂-Stimulationstests gelegentlich Weckreize darstellten, bei der Mittelung der Verläufe sind diese Effekte jedoch kaum mehr zu erkennen.

Abb. 34: Vigilosomnogramm der Placebogruppe
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

5.3.2 Alfentanil

Abb. 35: EEG-sample des Probanden Nr. 22 (Alfentanil 0.02 mg/kg KM)

Abb. 36: Vigilosomnogramm des Probanden Nr. 22 (Alf. 0.02 mg/kg KM)

Die Abbildungen 35 und 36 zeigen Ausschnitte aus dem EEG und das entsprechende Vigilosomnogramm eines mit 0.02 mg/kg Alfentanil behandelten Probanden.

Nach Injektion der Substanz sind auch Übergänge in Stadien der Subvigilanz zu beobachten. Als funktionelle Besonderheit kommt es zu einer Zunahme von langsamen Wellen mit einer Frequenz von 5 bis 6 je Sekunde. Darüber hinaus bleibt auch in den ersten 25 Minuten ein relativ großer Anteil von Alphasaktivität bestehen. Anschließend nimmt die Leistung in den raschen und in den langsamen Frequenzbereichen zu. Dabei gibt es immer wieder Episoden, in denen die Alphasaktivität aktiviert ist. Deutlich sind im Okulogramm Serien von langsamen Bulbusbewegungen zu erkennen.

In den folgenden Abbildungen 37 bis 39 sind die Mittelwertssomnogramme der 3 Alfentanilgruppen dargestellt.

Hierbei muß beachtet werden, daß besonders in der Gruppe 3 in den ersten 12 Minuten Weckreize gesetzt wurden, die den spontanen Ablauf in gewisser Weise stören.

Abb. 37: Vigilosomnogramm mit Oculogramm der Gruppe 1 (Alf. 0.01 mg/kg)
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

Abb. 38: Vigilosomnogramm mit Oculogramm der Gruppe 2 (Alf. 0.02 mg/kg)
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

Abb. 39: Vigilosomnogramm mit Oculogramm der Gruppe 3 (Alf. 0.04 mg/kg)
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

Die Verläufe während des Vorlaufs entsprechen in etwa der Placebogruppe. Während der Injektion wird bei den Probanden durch die Aufmerksamkeitsreaktion eine α -Blockierung ausgelöst. Dadurch werden Schwankungen der Vigilanz in allen Gruppen vermindert. Nach Injektion zeigt sich in den Gruppen 1 und 2 kein Absinken der Vigilanz. Im Vergleich zum spontanen Verlauf in der Placebogruppe fällt auch die wesentlich geringere Varianz der Einzelverläufe auf. Im Gegensatz zu der Placebogruppe erfolgt in allen Alfentanilgruppen ca. 2 Minuten nach Injektion im Oculogramm eine rasche Zunahme der langsamen Augenbewegungen. Diese Verschiebung bildet sich in der Gruppe 1 bis Versuchsende langsam wieder zurück; wogegen sie in den Gruppen 2 und 3 bis zum Ende der Meßzeit anhält.

In der Gruppe 3 zeigten 4 von 6 Versuchspersonen praktisch identische Verläufe wie die Probanden der niedrigeren Dosierungen. Bei 2 der 6 Probanden erfolgte jedoch nach einer kurzen Latenzzeit von etwa 90 Sekunden nach Injektionsbeginn die Induktion einer mittleren Narkose mit Schlafstadien bis D1. Das Wirkmaximum reichte von der 110. bis zur 180. Sekunde. Das Wirkungsende stellte sich nach 6 bzw 9 Minuten ein. Das EEG-sample eines dieser Probanden zeigt Abbildung 40. Die Vigilosomnogramme der beiden Probanden (Nr. 12 u. 27) sind in den Diagrammen Nr. 41 und 42 abgebildet.

Abb. 40: EEG-sample des Probanden Nr. 12 (Alf. 0.04 mg/kg KM)

Abb. 41: Vigilosomnogramm des Probanden 12 (Alf. 0.04 mg/kg KM)

Abb. 42: Vigilosomnogramm, endexpir. pCO_2 und pO_2 und Plasmaspiegel des Probanden 27 (Alf. 0.04 mg/kg KM)

Während des Vorlaufs ist als führendes Kennzeichen für Wachheit occipital betonte α -Tätigkeit zu erkennen. Nach Injektion erfolgt ein Übergang in hohe langsame Tätigkeit mit unregelmäßigen Wellen aus dem Deltabereich, die von raschen Frequenzen aus der Zentralregion überlagert bleiben. 4 1/2 Minuten nach Injektionsbeginn herrschen wieder schnelle Wellen vor; die Vigilanz ist auf das Stadium B0 angestiegen. Die folgenden Auszüge geben Stadien leichter Schläfrigkeit wieder, sie sind mit Serien von langsamen Bulbusbewegungen kombiniert, was gleichfalls ein Zeichen reduzierter Vigilanz darstellt.

Beide Probanden mußten wegen starker pO_2 -Abfälle (siehe 5.2) mehrmals zum Atmen aufgefordert werden. Jede dieser Aufforderungen wurde prompt befolgt. Der Proband Nr. 12 mußte dabei zwischen der 4. bis zur 12. Minute 3 mal angesprochen werden. Beim Probanden Nr. 27 war dies im Zeitraum von der 2 1/2. bis zur 11 1/2. Minute sogar zehnmal erforderlich. Bei diesen beiden Probanden konnten die starken pO_2 -Abfälle auch noch während des 1. Atemstimulationstests beobachten werden. Die Vigilosomnogramme geben somit für diesen Zeitraum nicht den spontanen, unbeeinflussten Verlauf wieder.

Die Auslösung einer Hypnose war bei unseren Versuchspersonen nicht eindeutig mit dem Erreichen eines bestimmten Plasmaspiegels gekoppelt. Beide Probanden zeigen für die Gruppe 3 eher niedrige Spiegel; der

Proband Nr. 27 sogar die niedrigsten aller 5 gemessenen Probanden. Bei den Probanden ist der vergleichsweise langsame Anstieg der Plasmaspiegel auffällig (siehe Tabelle 2). So erreicht Proband Nr. 12 seinen maximalen Plasmaspiegel von 243.6 ng/ml in der 4. Minute; Proband 27 seinen Höchstwert von 165.4 ng/ml erst in der 16. Minute. Der Proband Nr. 27 wies zudem auch eine lang anhaltende ausgeprägte Atemdepression auf (siehe Abb. 42).

5.3.3 Fentanyl

Abb. 43: Vigilosomnogramm mit Oculogramm der Fent.gruppe (0.15 mg/70kg)
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

Abbildung 43 zeigt das Mittelwertvigilosomnogramm der Fentanylgruppe.

Das Mittelwertvigilosomnogramm ist ähnlich der 1. und 2. Alfentanilgruppe. Während der ganzen Meßzeit werden geringgradig niedrigere Vigilanzstadien beobachtet als bei den niedrigen Alfentanildosierungen. Die Standardabweichung ist in der Fentanylgruppe zudem minimal größer. Die Bereitschaft zu dieser Vigilanzminderung ist bereits während des Vorlaufs zu erkennen, in dem die Fentanylgruppe den niedrigsten Grad der Wachheit aller Gruppen aufweist. Nach Injektion ist die Vigilanz, im Vergleich zur Placebogruppe, dagegen erhöht und die individuellen Schwankungen sind wesentlich geringer. Es kommt bei keinem Probanden zur Induktion einer Hypnose. Zwei der sechs Probanden erreichen jedoch nach der Hälfte der Versuchszeit Stadien leichten Schlafs (C0). Die Dynamik der Verläufe spricht hierbei eindeutig gegen eine medikamentöse Auslösung (siehe Abb. 44 und 45).

Abbildung 44 zeigt Ausschnitte aus dem EEG des Probanden Nr. 6; in Abbildung 45 ist das entsprechende Vigilosomnogramm dargestellt.

Abb. 44: Auszüge aus dem EEG des Probanden Nr. 6 (Fent. 0.15 mg/70 kg)

Abb. 45: Vigilosomnogramm des Probanden Nr. 6 (Fent. 0.15 mg/70 kg KM)

Nach anfänglicher Wachheit (im EEG: -9. Minute = Stadium A0) kommt es bereits während des Vorlaufs zu einer Reduktion der Vigilanz (im EEG: -4. Minute = Stadium A2). Nach Injektion mit einer kurzzeitigen Weckreaktion (im EEG: 2 min.10sec. = Stadium A1) erfolgt ein langsamer Abfall der Vigilanz bis zum Auftreten von Stadien leichten Schlafs (im EEG: 15./23./40. Minute = Stadium C0 bzw B2). Dieser leichte Schlaf wird mehrmals durch kurzzeitige Wachperioden unterbrochen. Ab der 45. Minute steigt der Wachheitsgrad wieder an (im EEG: 50. u. 56. Minute = Stadium A2 bzw A3).

5.4 Kreislauf

Da nach bisherigen Erfahrungen Morphinomimetika bei jungen gesunden Probanden nur einen geringen Einfluß auf den Kreislauf haben (21), wurde der Untersuchung dieses Aspekts im Rahmen dieser Studie nur eine untergeordnete Bedeutung beigeordnet. Die Messung der Kreislaufparameter (systolischer-, diastolischer- und arterieller Mitteldruck, sowie Pulsfrequenz) diente dazu, das Bild über das physiologische Verhalten des Organismus zu vervollständigen.

5.4.1 Placebo

Abb. 46: Kreislaufparameter der Placebogruppe
arterieller Blutdruck (syst., diast. Mitteldruck in mmHg)
und Pulsfrequenz (/min)

In Abbildung 46 ist der spontane Verlauf bei Injektion eines Placebo wiedergegeben.

Alle Parameter bleiben über die ganze Versuchszeit ausgesprochen konstant. Als Ausdruck der Gewöhnung an die Versuchsbedingungen ist lediglich ein minimaler Abfall aller Parameter während der ersten 5 Minuten des Vorlaufs zu beobachten. Der systolische Blutdruck liegt bei 132 mmHg, der diastolische bei 70 mmHg und der Mitteldruck bei 92 mmHg. Die systolischen und diastolischen Werte variieren um ± 5 und der Mitteldruck um ± 7 mmHg. Es werden durchschnittlich 67 ± 3 Pulsschläge je Minute gezählt. Alle Werte liegen im Normbereich für junge trainierte Männer. Wie aus der kleinen Standardabweichung zu ersehen ist, unterscheiden sich die Einzelverläufe relativ gering.

5.4.2 Alfentanil

Abbildung 47 zeigt die arteriellen Mitteldrucke der Gruppe 3 in einer stark aufgeweiteten Skalierung und in Beziehung zu den endexpiratorischen pCO₂-Werten.

Abb. 47: Gruppe 3: Alfentanil 0.04 mg/kg KM
arterieller Mitteldruck und endexpir. pCO₂
Mittelwerte von 6 Probanden

Während der Zumischung von 4% CO₂ zur Inspirationsluft (Atemstimulationstest) und dadurch ausgelöster Erhöhung des pCO₂, kommt es im allgemeinen zu einer Anhebung des arteriellen Mitteldrucks zwischen 2 und 5 mmHg. Desgleichen ist auch während der ersten 6 Minuten nach Injektion bei der schnellen Anstiegsphase des pCO₂ eine Erhöhung des Mitteldrucks zu beobachten. Alle diese Effekte sind jedoch relativ schwach und bei Berücksichtigung der Standardabweichung wahrscheinlich nicht signifikant. Die Abbildungen 48 bis 50 zeigen, analog der Darstellung der Placebogruppe, die Kreislaufparameter bei den verschiedenen Alfentanildosierungen.

Die Veränderungen sind in allen Gruppen gering. Die Gruppe 1 ist in ihrem Verlauf praktisch den unbehandelt gebliebenen Probanden identisch.

Abb. 48: Gruppe 1: Alfentanil 0.01 mg/kg KM
systolischer, diastolischer und Mitteldruck in mmHg
Pulsfrequenz (/min)

In den Gruppen 2 und 3 sind lediglich geringgradige Veränderungen festzustellen. Nachdem während des Vorlaufs die Parameter noch abfallen, bzw. gleichbleiben, kommt es kurz nach Injektion in beiden Fällen zu einem leichten Anstieg vorwiegend des diastolischen Blutdrucks um etwa 8 bzw 10 mmHg (siehe auch Abb. 43). Dieser Blutdruckanstieg ist in der Gruppe 2 von keinem Pulsanstieg begleitet, wogegen in der Gruppe 3 die Pulsfrequenz um 7 / Minute zunimmt. Nach 15, bzw. 25 Minuten ist wieder das Ausgangsniveau erreicht. Im weiteren Verlauf sinken in beiden Gruppen alle 3 Blutdruckmeßgrößen weiter ab. Gegen Ende der Meßzeit liegen die Werte für den diastolischen Druck in der Gruppe 2 bei 64 mmHg, das ist etwa um 10 mmHg tiefer wie im Vorlauf; in der Gruppe 3 bei 70 mmHg, das entspricht einem Abfall von 5 mmHg. In der Gruppe zwei fällt der systolische Werte um 17 mmHg auf 127 mmHg am Ende der Meßzeit; für die Gruppe drei sind die entsprechenden Werte 3 mmHg und 124 mmHg. Die Mitteldrücke verhalten sich in ähnlicher Weise.

Abb. 49: Gruppe 2: Alfentanil 0.02 mg/kg KM
systolischer-, diastolischer- und Mitteldruck (mmHg)
und Pulsfrequenz (/min)

Nur in der Gruppe 2 ist zudem auch eine Abnahme der Pulsfrequenz von 68 auf 60 Schläge je Minute festzustellen. Hierbei muß, wie auch bei den Blutdruckveränderungen, beachtet werden, daß in der Gruppe 2 ein deutlich höheres Ausgangsniveau vorhanden ist. Im Laufe der Meßzeit fallen die Werte auf etwa das gleiche Niveau, wie in den anderen Gruppen.

Abb. 50: Gruppe 3: Alfentanil 0.04 mg/kg KM
Systolischer-, diastolischer- und Mitteldruck (mmHg)
und Pulsfrequenz (/min)

5.4.3 Fentanyl

Die in der Abbildung Nr. 51 dargestellte Fentanylgruppe zeigt bei den Blutdruckparametern das niedrigste Ausgangsniveau aller Gruppen. In ihr ist während des Vorlaufs noch ein leichter Abfall des Blutdrucks erkennbar. Nach Injektion stabilisieren sich die Werte auf einem relativ niedrigen Niveau. In der Diastole liegt der Blutdruck gegen Ende der Meßzeit bei 62 mmHg, in der Systole bei 118 mmHg und als Mittelwert errechnen sich 80 mmHg. Die Pulsfrequenz fällt im zeitlicher Verlauf geringgradig, von im Vorlauf 71 auf am Ende 67 Schläge je Minute, ab.
Es sind keine auffälligen Unterschiede zu den Verläufen der

Alfentanilgruppen, wie auch zur Placebogruppe feststellbar.

Abb. 51: Fentanylgruppe 0.15 mg/70 kg KM
systolischer-, diastolischer- und Mitteldruck (mmHg)
und Pulsfrequenz (/min)

- periphere Temperatur und Fingerpulsamplitude

Der Vergleich der Abbildungen 52 (Placebo) und 53 (Alfentanil 0.02mg/kg) zeigt die Unterschiede in den Verläufen der peripheren Temperatur mit und ohne Morphinomimetikum.

Abb. 52: periphere Temperatur der Placebogruppe
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

Abb. 53: periphere Temperatur der Gruppe 2 (Alf. 0.02 mg/kg)
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

Abb. 54: Fingerpulsamplitude des Probanden 22 (Alf. 0.02 mg/kg)

Die Meßgröße der peripheren Temperatur ist von vielerlei Faktoren, wie z.B. Raumtemperatur und Abdeckung der Hand, abhängig. Sie läßt somit kaum einen quantitativen Vergleich der verschiedenen Gruppen zu. Zudem liegen die Werte nur zum Teil über der unteren Meßbereichsgrenze von 22 Grad Celsius.

Im Vergleich zur Placebogruppe kann jedoch ein deutlicher Effekt der Medikamente nachgewiesen werden:

In der Placebogruppe erfolgt über die ganze Versuchszeit ein gleichmäßig langsamer Anstieg der peripheren Temperatur. Lediglich das Ereignis der Injektion unterbricht diesen Anstieg kurzzeitig. Gegen Ende der Meßzeit werden etwa 33 Grad erreicht.

Bei den Medikamentengruppen ist dagegen mit einer Latenz von etwa 4 Minuten nach Injektion ein sprunghafter Anstieg der Temperatur zu verzeichnen, der im weiteren Verlauf in eine asymptotische Annäherung an den oberen Grenzwert von etwa 35 Grad übergeht. Dieser Verlauf ist in allen Alfentanilgruppen, wie auch in der Fentanylgruppe recht ähnlich. Lediglich die Werte während des Vorlaufs unterscheiden sich deutlich. Am Ende der Meßzeit haben alle Medikamentengruppen den oberen Grenzwert von 35 Grad Celsius erreicht.

Der in der Abbildung 54 dargestellte Originalmitschrieb der Fingerpulsamplitude eines mit Alfentanil behandelten Probanden zeigt dieselben Veränderungen auf einer anderen Ebene auf. Die kurz nach Injektion zu beobachtende Engstellung der Arteriolen, wird nach etwa 3 Minuten stark aufgeweitet. Nach 6 Minuten ist sie maximal weit und nimmt dann im zeitlichen Verlauf wieder langsam ab.

VI. Diskussion

=====

6.1. Atmung

Die Ergebnisse der Placebogruppe und der Vergleich der auf verschiedenen Meßebenen erhobenen Atmungsparameter zeigen, daß mit der gewählten Versuchsanordnung eine aussagekräftige und gut reproduzierbare Messung von Atmungsveränderungen möglich ist.

Die intraarteriellen sowie endexpiratorisch gemessenen Gaspartialdrücke weisen mit Korrelationskoeffizienten von 0.94 für den pCO_2 , bzw. 0.97 für den pO_2 , eine gute Übereinstimmung auf, so daß es berechtigt ist, von den endexpiratorisch ermittelten Werten auf die für die Atmungsregulation maßgebenden intraarteriellen Werte rückzuschließen. Dies entspricht auch der vorliegenden Literatur (49,77,78,92). Lediglich bei ausgeprägter Depression der Atmung lagen die intraarteriellen pO_2 -Werte teilweise deutlich unter den endexpiratorischen. Da die den Berechnungen zugrundeliegenden endexpiratorischen Werte über 30 Sekunden Intervalle gemittelt sind, werden die Spitzen der pO_2 -Abfälle nicht erfaßt. Zudem ist es technisch schwierig, während Apnoephasen eine Hüllkurve zu erstellen. Der Totraum der Maske sowie Undichtigkeiten ergeben bei Hypoventilation größere Abweichungen des endexpiratorischen Wertes als bei Normoventilation. Diese Differenz dürfte somit methodisch bedingt sein. Der im Mittel um ca. 8 mm Hg höhere endexpiratorische pO_2 und der, außerhalb der Stimulationen um 1.2 mm Hg niedrigere endexpir. pCO_2 sind durch intrapulmonale Shunts und einem, sich nicht völlig entsprechenden Ventilations - Perfusionsverhältnis physiologisch erklärbar und stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen Normalwerten für die arteriolo/arteriellen Differenzen überein (dpO_2 : 7 mm Hg, $dpCO_2$: -1 mm Hg (54)). Dem entspricht auch die Abnahme der endexpir./arteriellen O_2 -Differenz unter Hyperventilation. Der um 0.6 mm Hg höhere endexpir. pCO_2 während der Atemstimulationen dürfte durch eine noch nicht vollständige Äquilibrierung des arteriellen und des alveolären pCO_2 bedingt sein. Diese Abweichung ist tolerierbar gering; zudem sind auch aus der Literatur unerklärliche negative alveolo/arterielle pCO_2 Differenzen bekannt (54). Der bessere Korrelationskoeffizient für den pO_2 gegenüber dem pCO_2 ergibt sich aus den über einen größeren Meßbereich gestreuten Einzelwerten.

Die Ergebnisse der Placebogruppe sprechen für eine ausreichend gute Konstanz der Parameter über die Versuchszeit. Die bei nicht stimulierter Atmung im unteren Normbereich liegenden pCO_2 -Werte und die leicht erhöhten pO_2 -Werte deuten auf eine, durch die ungewohnte Versuchssituation verursachte, leichte Hyperventilation hin. Die in Einzelfällen zu beobachtenden spontan auftretenden größeren Schwankungen der endexpir. Gaspartialdrücke (Proband Nr. 15) sind durch willkürliche Modulationen der Ventilation bedingt. Das Tragen einer Atemmaske und der Meßvorgang lenken die Aufmerksamkeit der Probanden auf die Atemtätigkeit. Der normalerweise unbewußt ablaufender Vorgang unterliegt dadurch einer stärkeren willentlichen Beeinflussung. Nach den Stimulationstests kommt es jeweils schnell zu einer Wiederangleichung der Parameter an für Ruheatmung typische Werte. Dies erfolgt für den endexpir. pCO_2 nach wenigen Atemzügen, wogegen das Atemminutenvol. und entsprechend der pO_2 erst nach etwa 5 Minuten auf

das Ausgangsniveau zurückkehren. Die Intervalle zwischen den Stimulationstests sind damit ausreichend groß, und die einzelnen Provokationen beeinflussen sich nicht gegenseitig. Die bei den Stimulationstests jeweils erzielten Gaspartialdruckänderungen ($\Delta pCO_2 = 6 \text{ mmHg}$, $\pm 0.6 \text{ mmHg}$; $\Delta pO_2 = 14 \text{ mmHg}$, $\pm 1 \text{ mmHg}$) weichen nur minimal voneinander ab. Adaptationsvorgänge sind somit nicht vorhanden. Der leichte Trend zu im Laufe der Meßzeit niedrigeren CO_2 - und höheren O_2 -Konzentrationen ist vernachlässigbar gering. Eine Erklärungsmöglichkeit wäre eine durch die Atmungsstimulationstests verursachte geringgradige Verschiebung des Liquor-pH's. Wesentlich inkonstanter als die Blutgase verhalten sich die Atemminutenvolumina und insbesondere die Atemfrequenz. Sie steigt von zu Beginn 8 - 10 Az/min im Laufe der Versuchszeit auf 11 - 14 Az/min an. Hierbei ist zu beachten, daß der Ausgangswert in unserem Kollektiv gering unter dem Normbereich liegt. Dies könnte durch die Versuchssituation bedingt sein, bei der die Aufmerksamkeit der Probanden auf ihre Atmung gelenkt wird und sie somit willkürlich die Atemtätigkeit beeinflussen. Mit der Gewöhnung an die Versuchsbedingungen verliert sich diese Aufmerksamkeitsspannung, womit es dann zu einer Angleichung an die Normalwerte kommt. Dies wird auch durch den Vigilanzverlauf bestätigt, der eine ähnliche Charakteristik wie die Atemfrequenzkurve aufweist. Die während des Versuchsablaufs zu beobachtende Änderung des Atemmusters erklärt auch zum Teil die, gegenüber dem Vorwert bei den 2. bis 4. Provokationen um 10 bis 15 % größeren Abweichungen des AMV. Bei flacherer und frequenterer Atmung ist der Anteil der Totraumbelüftung größer als bei langsamer und tiefer Atmungstätigkeit. Die minimal geringeren pCO_2 -Anstiege bei der 2. bis 4. Provokation weisen zudem auf eine geringgradig erhöhte Stimulierbarkeit bei diesen Provokationen hin. Inwieweit dies durch die Versuchsbedingungen oder durch die physiologische Variabilität bedingt ist, muß dahingestellt bleiben. Es wird von einer Reihe von Autoren auf eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Ergebnisse von Atemstimulationstests hingewiesen (46,47,66,67,79,82): So sind auch bei unserer Untersuchung von Proband zu Proband relativ große Unterschiede zu erkennen, die Einzelverläufe halten jedoch ihr Niveau ausgesprochen konstant. Dies gilt in erster Linie für den pCO_2 , weniger für den pO_2 und das AMV und kaum für die Atemfrequenz. Die Abweichung des pCO_2 vom individuellen Ausgangswert stellt somit den aussagekräftigsten Einzelparameter zur Beurteilung der Atmung dar.

Über die Atmungsregulation sind die verschiedenen Parameter eng miteinander verknüpft. Komplexe Veränderungen sind durch die Erstellung von CO_2 -Antwortkurven für das AMV (Abb. 26) und den pO_2 (Abb. 22) erkennbar. Dabei wird eine Abnahme der Sensitivität durch eine Abflachung der Geraden aufgezeigt; eine Parallelverschiebung bedeutet eine Anhebung der Reizschwelle (46,47,66,79). Wie aus den Kurven ersichtlich, verhalten sich die Antworten für das AMV und den pO_2 annähernd identisch. Die Kurven sind durch die methodischen Abwandlungen nur bedingt mit "klassischen CO_2 -Antwortkurven" (79) vergleichbar. Zum einen sind die bei den Provokationen bewirkten CO_2 -Veränderungen relativ gering, entsprechend gering fällt auch die Zunahme des Atemminutenvolumens aus. Durch den relativ eng beschränkten Meßbereich ist eine relativ große Ungenauigkeit der Kurvenlage bedingt. Zum anderen sind pro Kurve nur jeweils zwei Meßpunkte vorhanden. Da die CO_2 -Antwortkurven physiologischerweise im unteren CO_2 - Normbereich nicht linear, sondern abgeflacht verläuft (siehe phys. Vorbemerkungen), geben unsere Verbindungslinien keine gesicherte Funktion zwischen den beiden

Parametern wieder. Dadurch erklärt sich auch die geringe Ventilationsantwort von 0.7 - 0.95 l/min/mmHg zu den aus der Physiologie bekannten Werten (2.5 - 4.5 l/min./mmHg (79)). Hierbei ist auch der größere Meßfehler bei verminderter Ventilation durch den Totraum der Maske und Maskenundichtigkeiten zu beachten. Außerdem wurde ein Teil der, den Stimulationen vorausgehenden Meßwerte unter Hypoventilation und dadurch bedingter pO₂ Erniedrigung ermittelt. Der pO₂-Mangelantrieb geht damit in die Atemantwort mit ein. Die Dauer der Stimulationsphase von 4 Minuten dürfte nicht ausreichen, um ein vollständiges "steady - state" zu erreichen. In der Physiologie wird eine 15 - 20 minütige Äquilibrierungszeit verlangt (79). Wie aber die schnelle Ausbildung eines "CO₂-Plateaus" ohne weiteren Anstieg des endexpir. pCO₂, sowie auch die unter Stimulation gute Übereinstimmung mit den arteriellen pCO₂ Werten zeigen, lassen sich bei einer 4 minütigen Stimulationsphase verlässliche Ergebnisse erhalten. Bei der von anderen Autoren (46,62,66,81) angewandten Rückatungstechnik kommt es zudem auch nicht annäherungsweise zur Ausbildung eines "steady state". Trotz der vorhergehenden Einschränkungen ergibt der von uns angewandte CO₂-Provokationstest gut reproduzierbare Ergebnisse, mit denen eine atemdepressive Medikamentenwirkung erkannt und in ihrem Ausmaß quantifiziert werden kann. Durch die geringe Belastung der Probanden, die kurzen Meßzeiten und die schnelle Wiederholbarkeit bleibt der Spontanverlauf weitgehend ungestört, und es läßt sich der zeitliche Verlauf einer Atemdepression gut verfolgen.

In der Placebogruppe differieren Lagen und Steigungen der Kurven nur wenig. Es kann somit von einer guten Verlässlichkeit der Atemantwort innerhalb einer Gruppe ausgegangen werden. Die Unterschiede der Placebogruppe zu den Vorwerten der Medikamentengruppen lassen es hingegen ratsam erscheinen, zur Beurteilung der Medikamentenwirkung, den in der jeweiligen Gruppe ermittelten Vorwert zum Vergleich heranzuziehen.

Fentanyl diene als Vergleichssubstanz, deren atemdepressive Wirkung aus dem klinischen Gebrauch und einer Vielzahl von Studien gut bekannt ist. Fentanyl weist alle Kennzeichen der typischen, morphinbedingten zentralen Atemdepression auf: dosisabhängige Empfindlichkeitsabnahme gegenüber einem pCO₂ Anstieg (bzw. pH - Abfall) im arteriellen Blut und Liquor; Abnahme des Atemminutenvolumens und der Atemfrequenz durch verlängerte expiratorische Pausen bis hin zu Apnoezuständen und daraus folgenden pO₂ Abfällen (4,13,21,32,63,72,80,82). Ausmaß, Verlauf und klinische Bedeutung dieser Atemdepression werden allerdings von den verschiedenen Autoren recht unterschiedlich gewertet. Dies ist nicht verwunderlich, da sich die ausgewählten Kollektive (Patienten - Probanden), die angewandten Untersuchungsmethoden (experimentell - klinisch, Art des Atmungsstimulationstests), Begleitmedikamentation, Dosis und Applikationsart teilweise erheblich unterscheiden. Zudem wird von mehreren Autoren auf eine ausgeprägte individuelle Variabilität hingewiesen (4,32,46,66).

Benzer und Mitarb. (4) maßen bei einer intravenös applizierten Dosis von 0.25 mg/70 kg KM einen Abfall des AMV auf 60 % zwischen der 5. bis 10. Minute. Nach 40 Minuten war der pCO₂ noch um 4 mmHg angehoben, der pO₂ um 7 mmHg gesenkt. Scamman et al. (86) konnte bei 0.2 mg/70 kg KM bis zur 80. Minute einen signifikanten Anstieg des pCO₂ und eine Minderung der CO₂-Antwort nachweisen. Bei der gleichen Dosierung sahen Harper et al. (32) innerhalb von 2 Minuten nach Injektion einen Anstieg des pCO₂, der zwischen der 5. bis 15. Minute etwa um 8 mmHg über dem

Ausgangswert lag. Nach der 30. Minute war die pCO₂-Abweichung kleiner als 10 %. Die CO₂-Antwortkurven waren nach rechts verschoben und abgeflacht. Stoeckel et al. (95) und Lehmann (66) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Kallos (50) und Stephen (94) dagegen bemerkten bei wachen Patienten lediglich einen Anstieg der CO₂-Schwelle. Nach Verlust des Bewußtseins soll es aber zu einer ausgeprägten Empfindlichkeitsabnahme kommen (2,27,69).

Unsere Ergebnisse fügen sich gut in das aus der Literatur vorgegebene Bild ein. Der Anstieg des pCO₂ erfolgt nach etwa 2 bis 4 Minuten. Er bleibt bis zum Ende der Monitoringphase deutlich erhöht. Die pCO₂-Kurve weist dabei bis zur 10. Minute nur einen geringen Anstieg auf. Da 2 der 6 Probanden mehrmals zum Atmen aufgefordert werden mußten, sind für diesen Zeitraum nur bedingt die Verhältnisse unter Spontanatmung wiedergegeben. So deuten die in der 7. Minute erreichten Tiefstwerte für den pO₂ und das AMV auf ein in diesem Bereich liegende Wirkmaximum von Fentanyl auf die Atmung hin. Dabei muß auch berücksichtigt werden, daß die maximalen Gaspartialdruckänderungen zur maximalen Wirkung des Medikaments am Wirkort zeitlich versetzt sind. Zudem sind sie in ihrer Pharmakodynamik relativ träge. Insbesondere bei schnellen Veränderungen am Rezeptor erlauben sie somit nur eine eingeschränkten Schluß auf das zeitliche Wirkmaximum.

Durch die Ansprachen ist die bei der ersten CO₂-Provokation ermittelte Antwortkurve nur bedingt aussagekräftig, da der ihr zugrundeliegende Ausgangswert von außen beeinflußt ist. Die CO₂-Antwortkurven sind für das AMV rechtsverschoben, in ihrer Steigung aber kaum verändert. Lediglich die CO₂-Antwortkurven für den pO₂ weisen eine geringe Tendenz zur Abflachung auf. Zu beachten bleibt hierbei, daß die Vorwertkurve der Fentanylgruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen bereits die geringste Steigung aufweist. Ferner sahen auch wir die, von anderen Autoren bereits beschriebenen, großen Unterschiede von Proband zu Proband. Dies gilt sowohl für den Verlauf, wie auch für die erreichten Absolutwerte.

Die günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften von Alfentanil - kurze Anflutung und rasche Elimination (6,7,9,12,38,51,90) - sind mit der Hoffnung verbunden, ein ideales Analgetikum für kurze Eingriffe gefunden zu haben. Zahlreiche klinische Studien bestätigen diesen Eindruck (11,17,20,33,39,48,53,60,91,93,99). Alle Autoren berichten von einer raschen Erholung der Spontanatmung und einer schnell abklingenden Atemdepression. Die meisten dieser Studien basieren aus methodischen Gründen vorwiegend auf subjektiven Eindrücken und weisen nur wenig meß- und damit objektiv vergleichbare Daten auf. Experimentelle Studien wie die vorliegende können Veränderungen der Spontanatmung aufzeigen, die sich der klinischen Beobachtung entziehen.

Bereits Versuche an Kaninchen belegen, daß sich die Effekte von Alfentanil auf die Atmung qualitativ kaum von Fentanyl unterscheiden. Brown et al. (10) ermittelten bezüglich der Atemdepression beim jeweiligen Wirkmaximum eine Aquipotenzrate zu Fentanyl von etwa 1 : 3. Dies entspricht etwa dem aus Tierversuchen bekannten analgetischen Wirkstärkenverhältnis. Bei Alfentanil trat der Spitzeneffekt früher auf, und die Atemdepression dauerte weniger als halb so lang. Kay und Pleuvry (52) sahen bei einer Probandenstudie bei 0.016 mg/kg KM keinen signifikanten Effekt auf die Atmung. Die bei Dosen von 0.032 und 0.064 mg/kg KM beobachtete Rechtsverschiebung der CO₂-Antwortkurve hielt nur 30, bzw. 50 Minuten an. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Lehmann (62), der, unter der Annahme einer Aquipotenzrate von 1 : 4, fünf Minuten nach Injektion eine etwa gleiche

Verminderung des AMV für Fentanyl und Alfentanil maß. Die Erholung auf den Ausgangswert verlief jedoch für Alfentanil signifikant schneller. Die CO₂-Antwortkurve schien ihm bei Alfentanil nur rechtsverschoben, wogegen sie bei Fentanyl eine deutliche Abflachung aufwies. Dies bestätigten auch Zander und v. Aken (103), die nach Alfentanilnarkosen postoperativ CO₂-Antwortkurven erstellten. Bei einer Dosis von 0,015 mg/kg KM ergab sich bei Scamman et al. (86) nach 4 Minuten eine signifikante Verschiebung der CO₂-Antwortkurven, die sich nach 20 Minuten auf ein nicht signifikantes Niveau zurückbildete. Sie errechneten bezüglich der atemdepressiven Wirkung ein Wirkstärkenverhältnis von 1 : 13.

Die erwarteten Vorteile von Alfentanil lassen sich nach unseren Ergebnissen (siehe auch (96)) nur eingeschränkt bestätigen. So zeigten sich bereits nach der Dosis von 0,02 mg/kg KM ausgeprägte Veränderungen der Spontanatmung, die bis zum Ende der Monitoringphase nachweisbar waren. Selbst bei der niedrigsten Dosierung von 0,01 mg/kg KM wurde ein Proband kurzzeitig apnoeisch.

Zum Verlauf der Atemdepression bei Fentanyl ergaben sich bis zur 65. Minute keine wesentlichen Unterschiede. Es läßt sich nur eine minimale Tendenz zu einem schnelleren Abklingen der Atemdepression in den Alfentanilgruppen erkennen. Die CO₂-Abweichungen der Fentanylgruppe liegen bis zum Ende der Meßzeit gering über den Meßwerten der Gruppe 2. Auch die Zahl der Apnoen war in diesen beiden Gruppen gleich. Für den beobachteten Zeitraum ergibt sich ein atemdepressives Wirkstärkenverhältnis von 1 : 9 bis 1 : 10. Dies entspricht in etwa den von Scamman angegebenen Werten (86).

Lediglich das Einsetzen der Atemdepression scheint unter Alfentanil schneller zu erfolgen und das Wirkmaximum früher erreicht zu werden. Dies ist am rascheren initialen pCO₂-Anstieg und noch deutlicher am schnelleren Abfall des AMV, der Atemfrequenz und des pO₂ zu erkennen. Hierbei ist zu beachten, daß selbst bei Apnoen der pCO₂ nur relativ langsam ansteigt. Damit sind bezüglich des Wirkmaximums von kurz wirksamen Atemdepressiva der Verlauf des AMV und des pO₂ wesentlich aussagekräftiger (10). Unter Alfentanil liegt es zwischen der 3. - 5. Minute nach Beginn der Injektion, wogegen es bei Fentanyl etwa in der 7. Minute zu erkennen ist.

Das Ausmaß der individuellen Abweichungen entspricht gleichfalls dem der Fentanylgruppe. Durch das schnellere Einsetzen der Alfentanilwirkung ist in den ersten Minuten ein gleichförmigerer Verlauf in diesen Gruppen bedingt.

Bei einem Vergleich der CO₂-Antwortkurven (Abb. 24) sind ebenfalls keine über das zufällige Maß hinausgehenden Unterschiede erkennbar. Das Ausmaß der Kurvenverschiebung der Gruppe 2 entspricht ungefähr der Fentanylgruppe. Die zu beobachtenden geringen Steigungsdifferenzen sind durch die physiologische Variabilität dieses Parameters hinreichend erklärt.

Wodurch ergeben sich die, zu den anderen Studien abweichenden Ergebnisse?

Entscheidend ist wohl die unterschiedliche Annahme von äquipotenten Dosen. Wir gingen von der Voraussetzung aus, für kurze Eingriffe (10 - 15 Minuten Dauer) vergleichbare Dosierungen von Fentanyl und Alfentanil zu finden. Bei der Annahme eines analgetischen Wirkstärkenverhältnisses von 1 : 4 und einer zwei bis dreimal kürzeren Wirkdauer (74,75,76) muß für Alfentanil bei Bolusinjektion die ca. 10 fache Dosis von Fentanyl appliziert werden, um eine Analgesie von etwa gleicher Dauer zu erhalten (14). Diese Annahme belegen auch unsere Ergebnisse der

Experimentalnarkosen, bei denen unter dem angenommenen Dosierungsverhältnis eine etwa gleich lange Intubationstoleranz festzustellen war (98). Bei einer angenommenen Äquipotenzrate von 1 : 5 (Vergleich Gruppe 1 und Fentanylgruppe) ist auch bei unseren Ergebnissen ein wesentlich schnelleres Abklingen der Atemdepression unter Alfentanil zu erkennen. Inwieweit sich das Ausmaß der Atemdepression beim jeweiligen Wirkmaximum unterscheidet, ist nach unseren Daten nur eingeschränkt beurteilbar, da, um den spontanen Verlauf möglichst wenig zu stören, zu diesen Zeiten keine Atemstimulationstests durchgeführt wurden. Zudem ist es in einer Probandenstudie aus prinzipiellen methodischen Gründen schwierig, diese maximalen Effekte ohne Gefährdung von Versuchspersonen zu messen. Die geringe Apnoerate in der Gruppe 1 scheint jedoch auf eine geringere Atemdepression von Alfentanil zu diesen Zeiten hinzuweisen. Für die Klinik sind weniger die Verhältnisse am Wirkmaximum entscheidend, als das Ausmaß und der Verlauf der Atemdepression nach einer Narkose. Dieser Voraussetzung entspricht unser Dosierungsverhältnis eben besser als der Vergleich der jeweiligen Wirkmaxima. Daß sich die theoretischen Vorteile von Alfentanil bei einem längeren Beobachtungszeitraum auch klinisch auswirken können, belegen die Ergebnisse der Experimentalnarkosestudie, bei der die Monitoringphase auf drei Stunden ausgedehnt wurde (98).

Überraschend ist auch die Diskrepanz zwischen den klinischen Berichten von einer nur geringen postnarkotischen Beeinträchtigung der Atmung und den, bei unserer Untersuchung selbst nach 60 Minuten noch deutlich meßbaren Veränderungen der Spontanatmung. Dabei sind die von uns gewählten Dosen für den klinischen Gebrauch eher niedrig angesetzt. Diese Diskrepanz ist am ehesten mit der unterschiedlichen Untersuchungssituation erklärbar. In der Klinik sind durch den postoperativen Wundschmerz und durch die Umlagerung starke Weckreize vorhanden, die als Kompensationsmechanismen wirken und eine latente Beeinträchtigung der Atmungsregulation nur schwer erkennen lassen. Es muß aber daran gedacht werden, da diese Stimulation beim spontanen Wiedereinschlafen, bei der Gabe eines Sedativums oder Analgetikums wegfallen und es dann zu einem bedrohlichen Abfall des pO_2 kommen kann (87).

Unsere Ergebnisse legen nahe, daß auch nach Gabe von Alfentanil eine sorgsame Überwachung der Patienten von mindestens 60 bis 90 Minuten gewährleistet sein muß.

6.2. Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik des Fentanyl läßt sich am besten mit einem Drei-Kompartimentmodell beschreiben. In der ersten Phase wird es auf Grund seiner guten Lipid- und Wasserlöslichkeit sehr schnell auf das gesamte Blutvolumen und stark perfundierte Gewebe, wie Gehirn, Herz, Lungen und Nieren verteilt. Nach Bentley (3) beträgt die Halbwertszeit für diesen Bereich ca. 1,5 Minuten. Die sich anschließende Umverteilungsphase ist durch eine langsamere Konzentrationsabnahme durch Abgabe von vorwiegend in der Lunge kurzfristig zwischengespeichertem Fentanyl an geringer durchblutete Organe wie Muskulatur und Fett bedingt. Die Eliminierung des Wirkstoffs durch Biotransformation und im geringen Maße auch renaler und enteraler Ausscheidung kennzeichnet die terminale Eliminationsphase. Die lange Eliminationshalbwertszeit von 200 bis 300 Minuten erklärt sich durch eine langsame Rückverteilung aus den peripheren Speichern ins Blut (3,9,37,65). Das zentrale Verteilungsvolumen beträgt nach Bower (8) ca. 60 Liter, das Gesamtverteilungsvolumen ca. 300 - 400 Liter (3,8). In den Kompartimentvolumina, den Umverteilungskonstanten und der terminalen Clearance zeigen sich dabei große interindividuelle Unterschiede (8,65). Durch seine gute Lipoidlöslichkeit kann Fentanyl die Blut-Hirn-Schranke relativ leicht passieren. So fanden Murphy und Hug (40,72) bei Hunden praktisch identische pharmakokinetische Verläufe im Liquor und im Plasma. Bei in vitro Untersuchungen war Fentanyl zu 84 % an Plasmaproteine gebunden. Das Ausmaß dieser Bindung ist stark vom Plasma-pH-Wert abhängig (70). Ainsli et al. (1) konnten zudem bei Hunden eine Abhängigkeit der Hirngewebsspiegel vom arteriellen pCO_2 nachweisen. Die Spiegel lagen unter Hyperventilation wesentlich höher als bei Hypoventilation.

Die Pharmakokinetik von Alfentanil entspricht gleichfalls einem Drei-Kompartimentmodell. Sie unterscheidet sich vom Fentanyl durch ein wesentlich geringeres Verteilungsvolumen, eine langsamere Umverteilung, geringere absoluter Clearance und eine kürzere terminale Halbwertszeit im Plasma (7,9,12,38,90). Nach Schüttler und Mitarb. (90) beträgt im offenen Zweikompartimentmodell die Halbwertszeit der Verteilungs- oder α -Phase ca. 4 Minuten, die der Eliminations- oder β -Phase ca. 70 ± 11 Minuten. Camu et al. (12) ermittelten eine Verteilungshalbwertszeit von $3,5 \pm 1,3$ min, für die Umverteilung eine t $1/2$ von 6,4 min und eine terminale Eliminationshalbwertszeit von 94 ± 38 Minuten. Sie ist damit um den Faktor 2 bis 3 kleiner als für Fentanyl. Als Gesamtverteilungsvolumen errechnet sich für Alfentanil ca. 33 Liter (90), davon sind ca. 10 Liter dem zentralen Kompartiment zuzuordnen. Die Kinetik von Alfentanil scheint dosisunabhängig zu verlaufen und zudem von anderen Medikamenten weniger beeinflusst zu werden (6,61,90). Alfentanil zeigte weiter eine stärkere Plasmaproteinbindung, deren pH-Abhängigkeit wesentlich geringer ist als bei Fentanyl (70). Im Gegensatz zu Fentanyl wird Alfentanil auch nicht an Erythrozyten gebunden (9,70,90).

Die Plasmaspiegelverläufe bei unseren Probanden bestätigen die theoretisch erwarteten Unterschiede. Der initiale Abfall vom Höchstwert erfolgt bei Fentanyl durch das, im Verhältnis zum großen peripheren Verteilungsvolumen, relativ kleine zentrale Kompartiment schneller als bei Alfentanil; d. h. die Umverteilung von Alfentanil aus dem zentralen

in tiefere Kompartimente verläuft langsamer und dauert länger. Die raschere terminale Elimination von Alfentanil tritt für den beobachteten Zeitraum kaum in Erscheinung. So sind bei beiden Medikamenten nach 128 Minuten noch jeweils etwa 10 % der höchsten gemessenen Plasmaspiegel nachweisbar. Der zu erwartende Vorteil von Alfentanil dürfte sich wohl erst bei einer Ausdehnung des Beobachtungszeitraums erkennen lassen. Der von uns zur Berechnung der Eliminationshalbwertszeiten angenommene frühe Beginn der Eliminationsphase, wurde durch die relativ kurze Meßzeit von 128 Minuten notwendig. Die Eliminationshalbwertszeiten sind somit wahrscheinlich noch durch Umverteilungsvorgänge beeinflusst, wodurch sich kürzere Halbwertszeiten ergeben. Dies erklärt auch die Differenzen zu den in der Literatur angegebenen Werten. Sie zeigen aber gut die Unabhängigkeit der Alfentanilkinetik von der injizierten Dosis. Die um den Faktor 1,7 größeren Variationskoeffizienten in der Fentanylgruppe weisen auf eine größere Variabilität der Einzelverläufe hin. Dies war nach der beschriebenen stärkeren Beeinflussbarkeit der Fentanylkinetik zu erwarten. Zudem sind bei der Messung sehr kleiner Konzentrationen wie den Fentanylspiegeln, schon durch die Meßmethodik (Radioimmunoassay) Variationskoeffizienten um 15 % gegeben (65).

Die geringer beeinflussbare Pharmakokinetik von Alfentanil läßt die Annahme einer besseren Steuerbarkeit von Alfentanil gegenüber Fentanyl berechtigt erscheinen. Daraus müßte auch eine bessere Voraussagbarkeit der Atemdepression bei Alfentanil resultieren. Voraussetzung hierfür ist eine ausreichend gute Korrelation der Plasmaspiegel zur atemdepressiven Wirkung.

Inwieweit eine derartige Beziehung für Fentanyl besteht, ist umstritten. Hug und Murphy (40,72) fanden bei narkotisierten Hunden eine sehr gute Korrelation des Fentanylplasmaspiegels (log) im Liquor und auch im Plasma zur Anhebung des endexpir. pCO_2 ($r=0.97$ bzw. 0.95). Bei Patienten unter Narkose konnte Hug (41) gleichfalls eine enge Beziehung zum Logarithmus der applizierten Dosis feststellen. Stoeckel und Mitarbeiter (95) beobachteten bei wachen Probanden sekundäre Plasmaspiegelanstiege, die von einer Atemdepression begleitet waren. Gil et al. (31) berechneten aus während und nach Narkosen erhobenen Daten eine signifikante Korrelation ($r=0.83$) zwischen der prozentualen Abflachung der CO_2 -Antwortkurve und den Fentanylspiegeln. Dagegen konnte Lehmann weder bei Probanden (66) noch bei wachen postoperativen Patienten (64,65), weder für die Analgesie noch für die Atemdepression eine derartige Korrelation feststellen.

Die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse sind wenig überraschend, wenn man die große biologische Variabilität und Komplexität der Atmungsregulation, sowie die verschiedenen auf die Fentanylkinetik einwirkenden Faktoren berücksichtigt. So weist die Untersuchung von Freye und Hartung (27) auf die Bedeutung von Kompensationsmechanismen bei medikamentös bedingter Atemdepression hin. Sie zeigten, daß nur bei narkotisierten Hunden ein von der Fentanyldosis abhängiger pCO_2 -Anstieg zu erkennen ist, wogegen dies im Wachzustand nicht erfolgt. Zum anderen können bereits geringe Veränderungen des peripheren Kompartments erhebliche Auswirkungen auf die am Rezeptor zur Verfügung stehende Fentanylkonzentration im zentralen Kompartiment haben. Bei der Korrelation zweier derart variabler Parameter sind unterschiedliche Ergebnisse fast vorauszusehen. Außerdem ist der Verlauf der Plasmaspiegel und die, an den Veränderungen der Atmungsparameter gemessene Atemdepression durch die

trägeren Pharmakodynamik zeitversetzt. Insbesondere bei schnellen Gewebs- bzw. Plasmaspiegeländerungen ist somit mit keiner guten Korrelation zu den Veränderungen der Atemparameters zu rechnen.

Unsere Ergebnisse lassen sich gut in das vorgegebene Bild einordnen. Der Verlauf der Mittelwerte deutet auf eine Beziehung zwischen der pCO_2 -Abweichung und dem Logarithmus der Plasmaspiegel hin. Wenn man jedoch alle Einzelwerte miteinander korreliert, ergibt sich keine Korrelation ($r = 0.17$). Dies ändert sich bei Betrachtung der Einzelverläufe. Hierbei weisen 4 der 5 Probanden Korrelationskoeffizienten größer als 0.9 auf. Die Regressionsgeraden sind in ihrer Lage und Steigung sehr different. Es muß somit von einer großen interindividuellen Variabilität dieser Beziehung ausgegangen werden. Die Ursachen hierfür dürften bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Fentanyl zu finden sein. Für Fentanyl ist es somit nicht möglich, einen Schwellenwert anzugeben, unter dem mit keiner relevanten atemdepressiven Wirkung mehr zu rechnen ist. Dies verdeutlicht der Proband Nr. 2, der, obwohl er die niedrigsten Fentanylplasmaspiegel der Gruppe aufwies, fünfmal zum Atmen aufgefordert werden mußte und auch am Ende der Meßzeit noch eine ausgeprägte Atemdepression aufwies.

Durch die günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften ist bei Alfentanil eher eine gute Korrelation der Plasmaspiegel zu den atemdepressiven Effekten zu erwarten. Hierzu gibt es bisher noch keine experimentellen Studien.

Während die meisten klinischen Untersucher zwar dosisabhängige Effekte auf die Atmung beobachteten, konnten Zander und v. Aken (103) postoperativ keine Korrelation zwischen der Änderung von CO_2 -Antwortkurven und der applizierten Gesamtdosis Alfentanil feststellen. Hartung und Mitarb. (32) fanden ebenfalls keine Korrelation zwischen der Alfentanilgesamtdosis und der postoperativen Apnoezeit, jedoch eine mäßige Korrelation zwischen dem Beginn der Spontanatmung und der Plasmakonzentration. Dabei setzte die Spontanatmung bei einem Plasmaspiegel unter ca. 160 ng/ml ein; unter 50 ng/ml konnten sie keinen pCO_2 -Anstieg mehr nachweisen. Schüttler und Stoeckel (91) beobachteten den Beginn der Spontanatmung gleichfalls bei einer Plasmakonzentration von 150 ng/ml; bei einem Spiegel unter 100 ng/ml sei stets mit einer klinisch ausreichenden Atmung zu rechnen.

Unsere Ergebnisse bestätigen die engere Beziehung von Plasmaspiegel und Atemdepression bei Alfentanil. Es errechnete sich eine, bei Berücksichtigung der Untersuchungsbedingungen (wache Probanden), gute Korrelation von 0.75. Die klinische Relevanz dieser Korrelation wird auch durch die Tatsache gestützt, daß diejenigen Probanden, mit der am Ende der Meßzeit größten pCO_2 -Abweichung, zu diesem Zeitpunkt auch den höchsten Plasmaspiegel aufwiesen (siehe Abb. 42). Die Häufigkeit der, bei den jeweiligen Probanden aufgetretenen Apnoen läßt jedoch keine Beziehung zu den während der ersten 10 Minuten gemessenen Plasmaspiegel erkennen. Die apnoischen Probanden weisen sogar eher einen langsamen Anstieg und niedrige Spiegelmaxima auf (siehe Abb. 42). Wie erwartet, scheint sich erst nach der schnellen Umverteilungsphase eine gute Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Pharmakodynamik einzustellen. Da die Serumproben zur Plasmaspiegelbestimmung peripher venös entnommen wurden, sind wahrscheinlich gewisse Differenzen in der Frühphase zudem auf eine nicht ausreichende Äquilibration zwischen den zentral wirksamen Plasmaspiegeln und den peripher venösen Werten zurückzuführen. Bei Plasmaspiegeln unter 100 ng/ml sahen wir keine

pathologischen pCO_2 Werte mehr; es waren aber selbst bei Spiegeln von 50 ng/ml noch deutlich meßbare atemdepresssive Effekte nachweisbar. Dies könnte klinisch durchaus bedeutsam werden, wenn etwa durch sedierende Zusatzmedikamentation kompensatorische Regulationsmechanismen wegfallen. Somit darf selbst bei Kenntnis eines niedrigen Plasmaspiegels von Alfentanil nicht auf eine sorgfältige postoperative Überwachung verzichtet werden.

6.3. Vigilanz

Alfentanil gehört wie Fentanyl zur Gruppe der Hypnoanalgetika. In früheren EEG-Untersuchungen konnte für Fentanyl eine gering sedativ-hypnotische Wirkung nachgewiesen werden. Diese Wirkung war dosisabhängig und durch Naloxon antagonisierbar. Die hypnotische Potenz war jedoch weitaus geringer als die der üblichen Induktionshypnotika (42,58). Die vorliegende Untersuchung bestätigte, daß Fentanyl in einer Dosierung von 0.15 mg/70 kg KM einen leicht sedierenden Effekt besitzt. Ein pharmakologisch induzierter Schlaf wurde allerdings bei keinem der Probanden beobachtet. Als Ausdruck der zentralen Wirkung kam es jedoch wenige Minuten nach Verabreichung des Medikaments zur Veränderung spezifischer Graphoelemente und dem Anteil an rascher und langsamer Augenbewegungen. Die raschen Augenbewegungen (RAB) nahmen zugunsten der langsamen Augenbewegungen ab (LAB). Prinzipiell zeigte sich die gleiche Wirkung bei Alfentanil. Auch bei dieser Substanz konnte ein dosisabhängiger sedativ-hypnotischer Effekt nachgewiesen werden. Bei den Dosierungen von 0.01 und 0.02 mg/kg KM konnte, wie in der Fentanylgruppe, in keinem Fall Schlaf induziert werden. Erst bei einer Dosis von 0.04 mg/kg KM war bei zwei von sechs Probanden eine kurzzeitige narkotische Wirkung nachweisbar.

Die aus den Elektroenzephalogrammen abgeleiteten Vigilosomnogramme lassen überraschenderweise eine gewisse Diskrepanz zwischen dem Grad der Sedierung und dem Ausmaß der Atemdepression erkennen (siehe auch (97)). Im Vergleich zur Placebogruppe sind in allen Medikamentengruppen die Vigilanzniveaus eher angehoben und in ihren spontanen Schwankungen eingeschränkt. Lediglich in der Gruppe 3 ist eine kurzfristige Vigilanzminderung zu erkennen. Dies steht in scheinbarem Widerspruch zum erwarteten dosisabhängigen sedativ-hypnotischen Effekt. Dieser Gegensatz wird aber erklärbar, wenn man das Auftreten einer Narkose bei den getesteten Substanzen als Schwellenphänomen betrachtet. Die bei den 2 Probanden aufgetretenen narkotischen Effekte belegen diese Annahme. Offenbar ist unterhalb einer Grenzdosis eine Dissoziation der atemdepressiven und auch analgetischen Wirkung von der hypnotischen Wirkung vorhanden. Wie an der geringeren Varianz der Verläufe bei höherer Dosierung zu sehen ist, scheint dabei die unterhalb der Grenzdosis zu beobachtende Unterdrückung spontaner Vigilanzschwankungen mit zunehmender Dosis stärker zu werden. Erst bei Überschreiten dieses Schwellenwertes ist der auch in Tierversuchen beschriebene (100) typische Verlauf mit dem Eintreten einer klinisch brauchbaren Hypnose zu erkennen. Die formalen Veränderungen des EEG entsprechen dann gleichfalls dem von Wauquier bei Hunden (100,102) und auch bei Patienten (101) beschriebenen Übergang in hohe, langsame Tätigkeit mit unregelmäßigen Wellen aus dem Deltabereich, die von raschen Frequenzen in der Zentralregion überlagert bleiben. Nach unseren Ergebnissen liegt dieser Schwellenwert, ab dem mit dem Auftreten einer Narkose gerechnet werden kann, bei 0.04 mg/kg KM Alfentanil. Dies stimmt gut mit den klinischen Erfahrungen von Spierdijk (93) überein, der zur Narkoseeinleitung bei nicht prämedizierten Patienten im Mittel 8.6 mg Alfentanil benötigte.

Die, aus dem EEG erkennbare Unterdrückung spontaner Vigilanzschwankungen bedeutet aber nicht, daß unterhalb dieser Grenzdosis keine sedierenden Effekte auftreten. So weisen die im

Okulogramm ablesbare Verschiebung von schnellen zu langsamen Augenbewegungen und die subjektiven Eindrücke der Probanden (35) auf sedierende zentrale Effekte hin. Es scheinen jedoch zwischen den geringen und größeren Dosen qualitativ unterschiedliche Auswirkungen auf das ZNS zu erfolgen.

Nach Kugler (57) könnten sich die, bei geringen Dosen reduzierten Vigilanzschwankungen durch eine Störung des komplexen Wahrnehmungsvorgangs erklären lassen. In Übereinstimmung mit Wauquier (100) vermutet er den Hauptangriffsort der Substanz während der Initialphase bei geringer Dosis in subkortikalen Strukturen, wobei es zur spezifischen Ausschaltung der Schmerz Wahrnehmung kommt. Die dann zur Schmerz Wahrnehmung nicht mehr beanspruchten Neurensysteme wurden dabei für andere kognitive Prozesse frei. Die dadurch vermehrt einströmenden propriozeptiven Reize könnten die beobachtete Erhöhung der Vigilanz bewirken. Bei größeren Dosen als ca. 0.04 mg/kg KM kam es dann zum Übergreifen vom primären Wirkort auf höhere kortikale Strukturen, wodurch sich das Auftreten einer Narkose erklären würde.

Inwieweit dieser hypnotische Effekt an einen bestimmten Plasmaspiegel gebunden ist, läßt sich an Hand unserer Ergebnisse nicht eindeutig beantworten. Es fällt jedoch auf, daß die beiden kurzzeitig hypnotischen Probanden während der narkotischen Phasen, im Vergleich zu den anderen Probanden der Gruppe, niedrige Plasmaspiegel aufwiesen, die zudem sehr langsam anstiegen und anschließend nur verzögert wieder abfielen. Dies könnte Ausdruck einer besonderen pharmakokinetischen Situation mit einer verzögerten Umverteilung des Medikaments sein, wodurch höhere und über einen längeren Zeitraum wirksame zerebrale Gewebsspiegel erreicht würden. Diese Vermutung wird auch durch die bei beiden Probanden zu diesen Zeiten zu beobachtende ausgeprägte Atemdepression gestützt (siehe Abb. 42). Beide mußten mehrmals zum Atmen aufgefordert werden. Hierbei ist es schwierig zu unterscheiden, ob das Ausmaß der Atemdepression durch eine stärkere Beeinträchtigung der zentralen Atemantriebe, wie es höhere zerebrale Gewebsspiegel nahelegen würden, oder durch den Wegfall von Kompensationsmechanismen unter Narkose bedingt ist. Am wahrscheinlichsten ist wohl eine Kombination beider Mechanismen. Dahingestellt bleiben muß auch die Frage, ob die unterschiedlichen Effekte Ausdruck unterschiedlicher Gewebsspiegel oder Folge einer individuell verschiedenen Sensibilität sind.

Die Diskrepanz der Plasmaspiegel zu den pharmakodynamischen Verläufen während der ersten 8 Minuten läßt während dieses Zeitraums keine Beziehung zwischen der Höhe der Plasmaspiegel und den narkotischen und atemdepressiven Effekten erkennen. Wie das Beispiel zeigt, sind die initialen Plasmaspiegelverläufe bei kurzwirksamen Opiaten, deren Kinetik vorwiegend durch Umverteilung bestimmt wird, bezüglich der Effekte am Wirkort kaum aussagekräftig, wogegen in der Abklingphase (siehe Korrelation $\text{dpCO}_2/\text{Alfentanildosis}$) sehr wohl eine derartige Beziehung vorstellbar wäre.

6.4 Kreislauf

Nach allen bisher vorliegenden Untersuchungen sind die Auswirkungen von niedrig dosierten Morphinomimetika auf das Herz-Kreislaufsystem gesunder junger Probanden sehr gering (21.26.63). Unsere Ergebnisse bestätigen dies sowohl für Fentanyl, als auch für Alfentanil. In allen Gruppen sind nur leichte Schwankungen der Kreislaufparameter festzustellen, die zum Teil auch noch methodisch bedingt sind.

So kommt es bei den Atemstimulationstests regelmäßig zu einer leichten Anhebung des arteriellen Mitteldrucks um 2 bis 5 mmHg. Die Erklärung hierfür dürfte in einem geringfügig gesteigerten Sympathikotonus bei vermehrter Atemarbeit und einer erhöhten Aufmerksamkeitsspannung liegen.

Die im Vergleich zu den anderen Gruppen ausgeprägteren Veränderungen im mit 0.02 mg/kg KM behandelten Kollektiv sind wohl durch das abweichende Verhalten dieser Gruppe bei Versuchsbeginn bedingt. Die während des Vorlaufs leicht erhöhten Blutdruck- und Pulswerte dürften als Ausdruck einer höheren Angstspannung in dieser Gruppe zu werten sein. Die in diesem Zeitraum gleichfalls höhere Vigilanz in dieser Gruppe (Abb. 34) weist ebenso wie der Verlauf der peripheren Temperatur (Abb. 49) auf diesen Umstand hin. Sie liegt während des ganzen Vorlaufs am unteren Ende des Meßbereichs. In allen anderen Gruppen wurden während dieser Zeit höhere Werte gemessen. Dies deutet auf eine Engstellung der peripheren Arteriolen und damit auf einen hohen peripheren Widerstand als Äquivalent für die erhöhte Angstspannung hin. Der dann während des Versuchsablaufs erfolgende stärkere Abfall ist somit nur ein Zeichen für den Abbau dieser erhöhten Spannung, einerseits durch die Gewöhnung an die Versuchsbedingungen, andererseits durch die beruhigende Wirkung des Medikaments. Im übrigen liegen die Werte gegen Ende der Meßzeit etwa auf dem gleichen Niveau wie in den anderen Gruppen.

Die leichte Anhebung des Blutdrucks (vorwiegend diastolisch) kurz nach Injektion trat nur bei den höheren Dosierungen von Alfentanil auf. Sie war zudem in der Gruppe 3 ausgeprägter und von einem Herzfrequenzanstieg begleitet. Dieser Effekt scheint damit dosisabhängig zu sein. Daß er bei der gewählten Dosis Fentanyl nicht nachweisbar ist, könnte ein Hinweis auf eine zu diesem Zeitpunkt geringere zentrale Potenz der gewählten Fentanyl-dosis sein. Eine initiale Stimulation des adrenergen Systems ist auch bei niedrigen Dosen von Fentanyl beschrieben (34). Bei Alfentanil könnte es sich um ein ähnliches Phänomen handeln. Der Verlauf der Fingerpulsamplitude (Abb. 50) mit einer ca. 3 Minuten andauernden Konstriktionsphase und der verzögerte Anstieg der peripheren Temperatur (nach 4 Minuten) verstärken diese Annahme. Der anschließende leichte Abfall der Kreislaufparameter ist wohl durch eine Abnahme des peripheren Widerstands bedingt. Dies ist für alle Morphinomimetika beschrieben (21.63); Alfentanil macht hierbei keine Ausnahme (16.20.39.55.71). Der im Vergleich zur Placebogruppe stärkere Anstieg der peripheren Temperatur und der Verlauf der Fingerpulsamplitude belegen dies nachdrücklich.

Die bei den Probanden zu beobachtenden geringen Veränderungen der Kreislaufparameter dürfen nicht unkritisch auf die Klinik übertragen

werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Kompensationsfähigkeit könnten die beschriebenen Veränderungen sehr wohl zu bedenklichen Blutdruckabfällen führen. Bei Berücksichtigung der ihnen zu Grunde liegenden Mechanismen und daraus abgeleiteten Gegenmaßnahmen sollten sie jedoch gut auszugleichen sein.

VII Zusammenfassung

=====

In einer experimentellen Probandenstudie wurde die Wirkung von Alfentanil und Fentanyl auf Spontanatmung, Vigilanz und Kreislauf untersucht. Die Untersuchung erfolgte placebokontrolliert und unter "Doppel-Blind" Bedingungen.

Die beiden Medikamente zeigten keine prinzipiellen Unterschiede der Wirkung auf die Spontanatmung. Das Ausmaß der Atemdepression war dosisabhängig. Bei der Dosis von 0.01 mg/kg KM Alfentanil mußte einer, bei 0.02 mg/kg KM zwei und bei 0.04 mg/kg KM fünf von jeweils sechs Probanden zum Atmen aufgefordert werden. Pathologische pCO₂-Werte wurden bei 0.01 mg/kg KM bis zur 10. Minute, bei 0.02 mg/kg KM bis zur 30. Minute und bei 0.04 mg/kg KM bis zum Ende der Meßzeit nach 65 Minuten gemessen. Der atemdepressive Effekt von 0.15 mg/70 kg KM Fentanyl entsprach während der ganzen Meßzeit der mittleren Alfentanildosis. Zwischen Alfentanil und Fentanyl errechnet sich ein atemdepressives Wirkungsverhältnis von 1 : 9.

Die Plasmaspiegelverläufe von Alfentanil waren im Vergleich zu Fentanyl durch eine langsamere Umverteilung und eine schnellere Elimination der Substanzen gekennzeichnet. Für Alfentanil errechnete sich eine gute Korrelation ($r=0.75$) zwischen dem Logarithmus des Plasmaspiegels und der Abweichung des pCO₂ bei Atemstimulationstests. Für Fentanyl konnte keine derartige Beziehung festgestellt werden.

Bei den Dosen 0.01 und 0.02 mg/kg KM für Alfentanil und 0.15 mg/70 kg KM ließ sich im EEG nur eine geringe sedative Wirkung erkennen. Es scheinen bei diesen Dosierungen spontane Schwankungen und Abfälle der Vigilanz eher verhindert zu werden. Lediglich die Dosierung von 0.04 mg/kg KM Alfentanil bewirkte bei zwei von sechs Probanden eine kurzzeitige Hypnose. Die geringe hypnotische Wirkung steht im Gegensatz zur ausgeprägten Atemdepression.

Sowohl Alfentanil als auch Fentanyl zeigen nur einen geringen Einfluß auf Blutdruck und Herzfrequenz. Die minimale Abnahme des Blutdrucks scheint durch eine Erniedrigung des peripheren Widerstands bedingt. Bei den höheren Alfentanildosierungen war kurz nach Injektion ein leichter Blutdruckanstieg erkennbar.

VIII Literaturverzeichnis

=====

1. Ainslie SG, Eisele JH, Corkill G (1979) Fentanyl concentrations in brain and serum during respiratory acid - base changes in the dog. *Anesthesiology* 51:293
2. Bellville JW et al. (1959) The effect of sleep on the respiratory response to carbon dioxide. *Anaesthesiology* 5:628
3. Bentley MD, John B, James D, Borel MD, Terrence J, Gillespie MS, Rober W, Vaughan MD, A. Jay Gandolfi PhD (1981) Fentanyl pharmacokinetics in obese and nonobese patients. *Metabolism and Regulation* 1 A 177
4. Benzer H, Brunner J, Lempert J, Muhar F (1967) Neuroleptanalgesie und Atmung - Atemmechanische und blutgasanalytische Untersuchungen. *Anaesth Bd* 16. 7:189
5. Benzer H, Muhar F, Pall H (1968) Zur Frage der bronchokonstriktischen Wirkung von Fentanyl / Untersuchungen im Ganzkörperplethysmographen. *Anaesth Bd* 17:321
6. Borel JD, Bentley JB, Gillespie TJ, Gandolfi PhD (1981) Pharmacokinetics of high and low dose alfentanil. *Anesthesiology* 55. N 3 A256
7. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Heykants J (1982) The pharmacokinetics of alfentanil (R39209) a new opiate analgetic. *Anesthesiology* 57:439
8. Bower S, Holland DE, Hull CJ (1976) The Pharmacokinetics of fentanyl in man. *Br. J. of Anaesth.* 48:1121
9. Bower S, Hull CJ (1982) Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth* 54/8:140
10. Brown JH, Pleuvry BJ, Kay B (1980) Respiratory effects of a new opiate analgesic, R 39209, in the rabbit: comparison with fentanyl. *Br J Anaesth* 52:1101
11. Busse H, Huttarsch H, Jenke J, Peuster T (1983) Klinische Erfahrungen mit Alfentanil bei abdominalen und cardiochirurgischen Eingriffen. *Anaesthesiologische und hämodynamische Aspekte* In: Doenicke A (Hrsg) *Alfentanil-ein kurzwirkendes Opioid* Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
12. Camu F, Gepts E, Rucquoi M, Heykants J (1982) Pharmacokinetics of alfentanil in man. *Bel Anesth Analg* 61/8:657
13. Corssen G, DeKornfeld TJ (1966) Comparison of the respiratory depressant effects of phentanyl, phentanyl and dehydrobenzperidol and morphine. *Anesthesiology* 27. 2:213
14. Castro de J, Mattez J (1978) A new short-acting morphinomimetic - R 39209 - combined with etomidate or flunitrazepam and droperidol for total intravenous anaesthesia. *Centre Hospitalier de Tivoli. La Louviere, Belgium*
Manuskript von Janssen Therapeutika
15. Castro de J (1977) Analgesic anaesthesia with R 39209.

- a new short-acting morphinometric. Centre Hospitalier de Tivoli. La Louviere. Belgium
16. Castro de J, Mattez J, Xhonneux R, van de Water A (1977) Hemodynamic studies in the dog of a new short lasting morphinic drug: R 39209. Centre Hospitalier de Tivoli. La Louviere. Belgium
 17. Dick W, Traub E, Knoche E, Weindler M (1983) Alfentanil für Kurznarkosen. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurz-wirkendes Opioid. Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
 18. Doenicke A (1983) Zum 200. Geburtstag von Friedrich Wilhelm Adam Sertürner. Anaesthesist 32:239
 19. Dudziak R (1982) Lehrbuch der Anästhesiologie. Schattauer. Stuttgart New York
 20. Dworzak H, Sobotka R (1984) Erfahrungen mit Alfentanil bei HNO-Kurz-narkosen. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurz-wirkendes Opioid. Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
 21. Eckenhoff JE, Steffen R (1960) The effects of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man. Clinical Pharm and Ther. 4:483
 22. Edmonds-Seal J, Prys-Roberts C (1970) Pharmacology of drugs used in neuroleptanalgesia. Br J Anaesth 42:207
 23. Englisch W (1983) Transcutane Partialdruckmessung im klinisch - pharmakologischen Labor. Dissertation München
 24. Forrest WH, Bellville JW (1964) The effect of sleep plus morphine on the respiratory response of carbon dioxide. Anesthesiology 2:137
 25. Forth W, Henschler D, Rummel W (1975) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Bibliograph. Inst. Mannheim/Zürich/Wien. B.I. Wissenschaftsverlag
 26. Franke N (1984) Alfentanil bei koronarkranken Patienten. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurz-wirkendes Opioid. Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
 27. Freye E, Hartung E (1981) Fentanyl in the fourth cerebral ventricle causes respiratory depression in the anesthetized but not in the awake dog. Acta Anaesth Scand 25:171
 28. Ganong WF (1974) Lehrbuch der med. Physiologie. Springer Verlag. Berlin/Heidelberg/New York
 29. Gardocki JF, Yelinosky J (1964) A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate. Toxicology and Applied Pharmacology 6:48
 30. Geisler L, Rost HD (1971) Zur Problematik eines "Normwertes" für den arteriellen Sauerstoffdruck. Med Welt 22/2:49
 31. Gill KJ, Carwright DP, Scoggins A, Gray AJ, Prys-Roberts C (1980) Ventilatory depression related to plasma fentanyl

- concentrations during and after anaesthesia. Br J Anaesth. 52:632
32. Harper MH, Hickey RF, Cromwell TH, Linwood S (1976) The magnitude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man. Pharmacol and Experimental Therapeutics 199:464
33. Hartung E, Haag W, Klatte A, Milutinovic M, Abel J (1984) Kurze gynäkologische Operationen und diagnostische Eingriffe am Kniegelenk in Alfentanil-Etomidat-Narkose. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid. Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
34. Hempelmann G, Seitz W, Piepenbrock S, Meixner P, Schaps D, Schleussner E (1982) Dosisabhängige Effekte von Fentanyl während herzchirurgischer Eingriffe. Anaesthesist 31:103
35. Henning J. Dissertation in Vorbereitung
36. Hess R, Herz A, Friedel K (1971) Pharmacokinetics of fentanyl in rabbits in view of the importance for limiting the effect. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 179:474
37. Hess R, Stiebler G, Herz A (1972) Pharmacokinetics of Fentanyl in man and the rabbit. Europ J clin Pharmacol 4:137
38. Heykants J (1984) Pharmakokinetik (tierexperimentell) von Alfentanil. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid. Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
39. Hoffmann P, Schockenhoff B (1982) Die postoperative Phase nach Kurzsnarkosen mit Alfentanil und Etomidat bei unfallchirurgischen Patienten. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid. Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
40. Hug CC, Murphy MR (1979) Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog. Anaesthesiologie 50:342
41. Hug CC, McClain PH D, McClain DB (1980) Ventilatory depression by fentanyl in anesthetized patients. Anesthesiology 3:56
42. Hug P, Kugler J, Zimmermann W, Laub M, Doenicke A (1978) Die Wirkung von Maloxon und Levallorphan nach Fentanyl auf Blutgase, EEG und psychodiagnostische Tests. Anaesthesist 27:280
43. Inthorn D, Walter P, Büchels (1982) Veränderungen der Blutgase im Schlaf-Wachrhythmus bei frischoperierten Patienten. Anästhesist 31:174
44. Janssen PAJ (1962) A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. Br J Anaesth 34:260
45. Janssen PAJ (1963) The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. Drug Research (Arzneimittel Forsch)

13:502

46. Jennet S (1968) Assessment of respiratory effects of analgesic drugs. *Br J Anaesth* 40:746
47. Jordan C (1982) Assessment of the effects of drugs on respiration. *J Anaesth* 54:763
48. Jost U (1984) Anaesthesiologische Erfahrungen mit Midazolam und Alfentanil. In: Doenicke A (Hrsg) *Alfentanil - ein kurz-wirkendes Opioid* Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
49. Kalenda Z (1979) Monitoring as anaesthesia draws to a close *Acta Anaesth. Belg. (Suppl.)* 30:203
50. Kallos T, Smith TC (1969) The respiratory effects given for premedication. *Br. J. of Anaesth.* 41:303
51. Kay B, Rolly G (1977) Duration of action of analgesic supplements of anesthesia. A double-blind comparison between morphine, fentanyl and sufentanil. *Acta Anaesthesiology Belgica* 1:25
52. Kay B, Plevry B (1980) Human volunteer studies of R 39209, a new short-acting narcotic analgesic. *Anaesthesia* 35:952
53. Kay B, Stephenson DK (1980) Alfentanil (R 39209): initial clinical experience with a new narcotic analgesic. *Anaesthesia* 35:1197
54. Klocke R (1983) arteriell blood gases. In: Baum G, Wolinsky E *Textbook of Pulmonary Diseases Third Edition* Cap 6 Little, Brown and Co, Boston Toronto
55. Kramer M, Kling D, Walter P, v. Bormann B, Hempelmann G (1983) Alfentanil, ein neues kurzwirkendes Opioid. *Anaesthesist* 32:265
56. Kugler J (1973) Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG - Einsatzmöglichkeit und ihr Nutzen *Med. Monatsspiegel Merck* 6:141
57. Kugler A, Doenicke A, Suttman H (1982) EEG und Vigilanz-nogramm nach Gabe von Alfentanil. *Psychiatrische Klinik der Universität München*
58. Kugler J, Grote B, Laub M, Doenicke A, Dick E (1977) Die hypnotische Wirkung von Fentanyl und Sufentanil. *Anaesthesist* 26:343
59. Kugler J, Hug P, Doenicke A, Spatz R, Zimmermann W (1978) Der Einfluß des Morphinantagonisten Naloxon auf die Fentanylwirkung. *Arzneimittel Forsch/Drug Research* 28:1532
60. Leeuwen van L, Deen L (1980) Alfentanil, a new, potent and very short-acting morphinomimetic for minor operative procedures. *Anaesthesist* 29:60
61. Lehmann KA (1984) Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen bei Alfentanil. In: Doenicke A (Hrsg) *Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid* Springer, Berlin Heidelberg

New York (Sertürner Workshops Bd 4)

62. Lehmann KA (1984) CO₂-Antwortkurven nach Alfentanil und zentral dämpfenden Pharmaka. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
63. Lehmann KA (1982) Opiate. Vortrag Dtsch Akademie für Anaesthesiologische Fortbildung Köln Abteilung für Anästhesiologie an der Rhein.-West.-Tech.-Hochschule Aachen
64. Lehmann KA, Gensior J, Daub D (1982) "Analgetische" Fentanyl-Blutkonzentrationen unter Neuroleptanalgesie Anaesthesist 31:655
65. Lehmann KA, Daub D (1981) Die klinische Relevanz der Fentanyl-Pharmakokinetik. Manuskript von Janssen Pharmaceutica
66. Lehmann KA, Neubauer ML, Daub D, Kalff G (1983) CO₂-Antwortkurven als Maß für eine opiatbedingte Atemdepression. Anaesthesist 32:242
67. Lennartz H, Konder H, Rechenberg v. H (1983) CO₂-Antwortkurven als Maß für eine opiatbedingte Atemdepression. Anaesthesist 32:242
68. Mac Gilllray (1974) Traditional methods of examination in clinical EEG. In: Remond A Handbook of Electroencephalographie and Clinical Neurophysiology, vol 3, part C Elsevier, Amsterdam
69. McQuay HJ, Moore RA, Paterson GMC, Adams AP (1979) Plasma fentanyl concentrations and clinical observations during and after operation. Br J Anaesth 51:543
70. Meuldermans WEG, Hurkmans RMA, Heykants JJP (1982) Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. Arch internat de Pharmacodynamie et de Therapie 257:4
71. Murday H, Stoeckel (1984) Alfentanil bei koronarchir. Eingriffen. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
72. Murphy MR, Hug CC (1977) Ventilatory depression and pharmacokinetics of fentanyl in dogs. American Society of Anesthesiology. Annual meeting Department of anaesthesia Emory University Atlanta
73. Neiß A (1982) Wie viele Patienten braucht man für eine Therapiestudie? Münch Med Wschr 124/18:444
74. Niemegeers C, Horig Ch (1984) Alfentanil im Tierexperiment. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
75. Niemegeers CJE, Janssen PAJ (1977) Alfentanil (R 39 209) - A particularly short-acting intravenous narcotic analgesic in rats. Drug Development Res 1:83
76. Niemegeers CJE (1977) R 39209, a potent and very short-

- acting morphine-like analgesic. Janssen Res Products Inform Service
77. Oehmig H. Oehmig R (1977) Beatmung und Spontanatmung unter CO₂-Kontrolle. *Anaesthesist* 26:456
78. Paloheimo M. Cozanitis D (1983) Kapnometrie in der Anästhesie u. Intensivmedizin. *Anästhesist* 32:2
79. Pilper J. Koepchen HP (1972) Atmung in Gauer. Kramer. Jung. Physiologie des Menschen Bd. 6 Verlag Urban und Schwarzenberg München/Berlin/Wien
80. Prys-Roberts C. Kelman GR (1967) The influence of drugs used in neuroleptanalgesia on cardiovascular and ventilatory function. *Br J Anaesth* 39:134
81. Read D J C (1967) A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas. Ann. Med.* 16:20
82. Ritzow H (1973) Über den atemdepressorischen Effekt von Morphin und Fentanyl und seine Beeinflussbarkeit durch Morphinantagonisten. *Anaesthesist* 22:425
83. Robin ED. Whaley RD. Crump CH. Travis DM (1958) Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects. *J clin Invest* 37:981
84. Romagnoli A (1973) Duration of Action of Fentanyl. *Anaesthesiology* 38:568
85. Sachs L (1978) Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendung. Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York
86. Scamman FL. Choneim MM. Kortilla K (1982) Ventilatory and mental effects of alfentanil and fentanyl. *Anesthesiology* 57/3:364
87. Schaer H. Baach K. Reist F (1978) Die Atemdepression nach Fentanyl und ihre Antagonisierbarkeit mit Naloxone. *Anaesthesist* 27:259
88. Schaffler K (1979) Resp. Funktionen unter Lormetazepam und Placebo bei erhöhtem CO₂-Gehalt in der Einatemluft. Pharma Forschungsbericht Schering AG
89. Schmidt RF Thews G (1976) Physiologie des Menschen Springer Berlin Heidelberg New York
90. Schüttler J. Stoeckel H. Lauven PM. Schwilden H (1984) Klinische Pharmakokinetik von Alfentanil. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid Springer. Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
91. Schüttler J. Stoeckel H. Mück R. Schwilden H. Lauven PM Anwendung von Alfentanil bei Kurzeingriffen. Dosierungsvorschläge und klinische Aspekte. In: Doenicke A (Hrsg) Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid Springer. Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
92. Smalhout B (1973) Die Bedeutung der capnographischen Überwachung bei der Allgemeinnarkose. Bilthoven Holland

Gould Godart BV (Hrsg)

93. Spieerdijk J, Kleef va J, Naut J, Stanley TH, De Lange S (1980) Alfentanil: a new narcotic anesthetic induction agent. *Anesthesiology* 53:32
94. Stephen GW, Banner MP, Wollmann H, Smith TC (1969) Respiratory pharmacology of mixtures of scopolamin with secobarbital and with fentanyl *Anaesthesiology* 31:237
95. Stoeckel H, Schüttler J, Magnussen H, Hengstmann JH (1982) Plasma fentanyl concentrations and the occurrence of respiratory depression in volunteers. *Br J Anaesth* 54:1087
96. Suttman H, Doenicke A, Kriesmair J, Lehmann K, Bretz Ch (1984) Der Einfluß von Alfentanil und Fentanyl auf die Spontanatmung. In: Doenicke A (Hrsg) *Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid* Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
97. Suttman H, Kugler J, Doenicke A, Laub M, Henning J, Eppich D, Kriesmair J, Bretz Ch (1984) Der Einfluß von Alfentanil und Fentanyl auf die EEG-Aktivität und auf psychometrische Parameter. In: Doenicke A (Hrsg) *Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid* Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
98. Suttman H, Doenicke A, Ackenheil M, Eppich D, Bretz Ch (1984) Vergleich der analgetischen Potenz von Alfentanil und Fentanyl anhand von Katecholaminspiegeln und Kreislaufparametern bei experimentellen Intubationsnarkosen. In: Doenicke A (Hrsg) *Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid* Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
99. Van den Bussche G, Noorduin H (1984) Klinische Aspekte von Alfentanil. Eine Übersicht. In: Doenicke A (Hrsg) *Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid* Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
100. Wauquier A, van den Broeck WAE, Niemegeers CJE, Janssen PAJ (1981) Effects of morphine, fentanyl, sufentanil, and the short-acting morphine-like analgesic alfentanil on the EEG in dogs. *Drug Developm Res* 1:167
101. Wauquier A (1984) Neurophysiologische Untersuchungen mit dem kurzwirksamen, intravenösen narkotischen Analgetikum Alfentanil. In: Doenicke A (Hrsg) *Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid* Springer, Berlin Heidelberg New York (Sertürner Workshops Bd 4)
102. Wauquier A, van den Broeck WAE (1978) Effects of the short-acting morphine-like analgesic R 39 209 on the EEG in dogs. *Janssen Res Prod Inform Serv*
103. Zander J, van Aken H (1984) CO₂-Antwort nach Neuroleptan-anaesthesia mit Alfentanil. In: Doenicke A (Hrsg) *Alfentanil - ein kurzwirkendes Opioid* Springer, Berlin Heidelberg New York

IX. Anhang

=====

Mein Dank gilt:

Herrn Professor Dr. A. Doenicke für die Überlassung
des Themas und seine freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. H. Suttman für die Planung und tatkräftige
Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und der
Auswertung der Daten.

Frau M. Laub und Herrn Professor Dr. J. Kugler für
die Auswertung der EEG Befunde.

Herrn PD. Dr. Dr. K. A. Lehmann für die Messung der Plasmaspiegel.

Frau Ch. Bretz und den Herren D. Eppich, W. Englisch und J.
Henning für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der
Versuche.

X. Lebenslauf
=====

- 23.4.1953 als zweites Kind des Landwirts Josef Kriesmair und dessen Ehefrau Anna Kriesmair, geb. Eberle, in Ingenried geboren.
- 1959 - 1967 Volksschule in Ingenried.
- 1967 - 1970 landwirtschaftliche Lehre auf dem Hof meiner Eltern.
Abschluß mit Gehilfenprüfung.
- 1970 - 1973 Berufsaufbauschule in Schongau.
Abschluß mit Fachschulreifeprüfung.
- 1973 - 1976 Bayernkolleg in Augsburg.
Abschluß mit Abitur.
- 1976 - 1977 Studium der Mathematik und Physik an der Technischen Universität in München.
- 1977 - 1983 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.
- 13.12.1983 Erteilung der ärztlichen Approbation.
- 6/84 - 10/84 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie des Klinikums Ingolstadt.
- seit 11/84 Assistenzarzt am Deutschen Herzzentrum in der Abteilung für Kinderkardiologie bei Prof. Bühlmeyer.

Abb. 1: Übersicht über die zentralen Atmungsantriebe und die peripheren Rezeptoren, von denen aus die Atmung beeinflusst werden kann nach Schmidt-Thews (89)

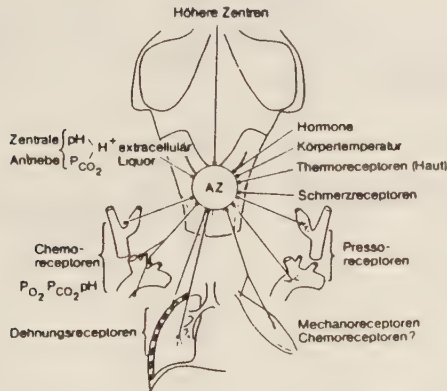


Abb. 2: Atemzeitvolumen als Funktion des CO_2 -Druckes, des pH-Wertes und des O_2 -Druckes im arteriellen Blut.
höher gelegene Kurve: reguläre Ventilationsantwort;
untere Kurve: Ventilationsantw. bei konst. pCO_2 von 40 mmHg.
nach Schmidt-Thews (89)

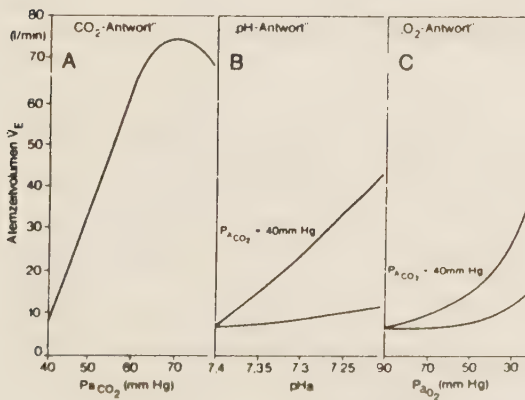
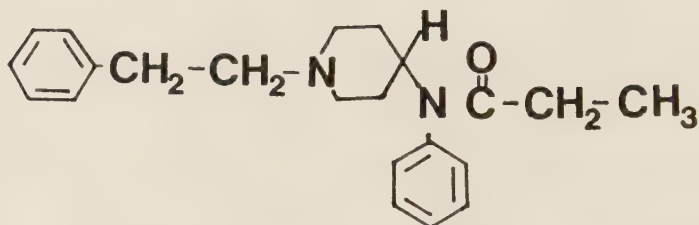


Abb. 3: Struktur- und Summenformel Fentanyl

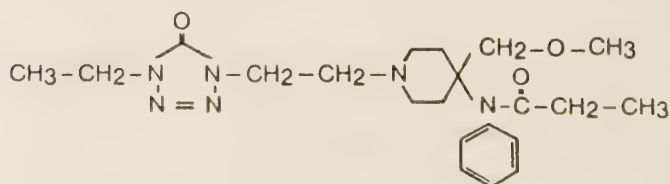
FENTANYL



N-(1-phenethyl-4-piperidiny)propionanilide dihydrogen citrat

Abb. 4: Struktur und Summenformel Alfentanil

ALFENTANIL



HCL . H₂O

N- {1-[2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)ethyl]-4-(methoxymethyl)-4-piperidiny} -N-phenylpropanamide mono-hydrochloride monohydrate.

Abb. 5: Versuchsaufbau der Atmungsmessung und Originalmitschrieb der Atmungsparameter

SCHALTVENTIL

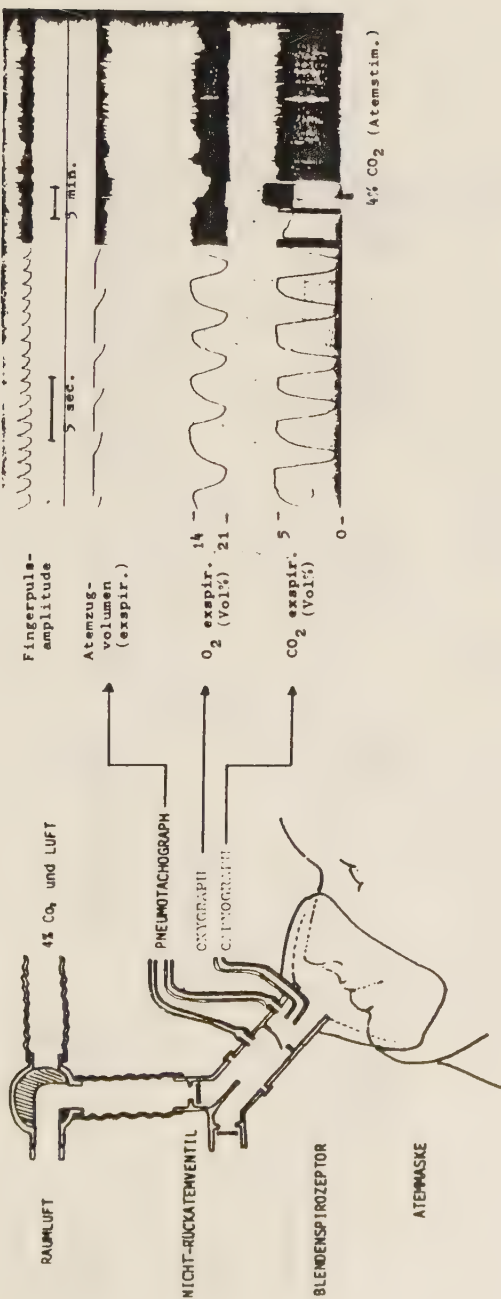


Abb. 6: Abnahmezeiten für Plasmakonzentration- und Blutgasbestimmung

DOSISFINDUNG : FENTANYL / ALFENTANYL

PARAMETER	-15'	-11'	-9'	-7'	-1'	0	1'	2'	4'	6'	8'	9'	10'	12'	14'	16'	20'	24'	30'	32'	35'	39'	42'	44'	50'	54'	57'	59'	64'	130'
<u>Plasma-</u> <u>spiegel</u>	①						②	③	④	⑤						⑥				⑦										
<u>Blut-</u> <u>gase i.a.</u>																														

Provokation mit 4 % CO₂

Tabelle 1: Einteilung der elektroenzephalographischen Stadien und ihre Beziehung zum Wach-Schlafverhalten (EEG-Stadien nach Loomis et al. und Modifikation von Kugler (56,58,59)).

Loomis et al. [4]	Kugler [3]	EEG-Muster		Narkosestadien	EEG-Muster Führendes Kennzeichen
		Führendes Kennzeichen	Reaktion		
	Wachheit	A ₀	α -occipital	Visuelle Block-Reaktion (VBR)	Wachheit
A	Ver-ringer-te Vigilanz	A ₁	α -Diffusion	VBR verringert	Induktion
		A ₂	α niedrig, spärlich langsam, β niedrig	VBR paradox	
B	Schlaf- rigkeit	B ₀	β niedrig, α vereinzelt	VBR fehlt	Gemischte rasche und unterlagerte langsame Wellen
		B ₁	β niedrig, spärlich langsam, α spärlich	niedrige Verics-Wellen	
		B ₂	langsam, α spärlich	hohe Verics-Wellen	
C	Leichter Schlaf	C ₀	δ hoch, 30% der Zeit α	K-Komplexe	Leichte Narkose
		C ₁	δ hoch, 50% der Zeit α		
		C ₂	δ hoch, langsam, kontinuierlich		
D	Mittlerer Schlaf	D ₀	δ bis 30% der Zeit	breite K-Komplexe	Mittlere Narkose
		D ₁	δ bis 50% der Zeit	δ -Aktivitäten	
		D ₂	δ bis 80% der Zeit		
E	Tiefer Schlaf	E ₀	δ kontinuierlich	keine	Tiefe Narkose
		E ₁	δ sehr hoch		
		E ₂	δ sehr langsam und hoch		
		F	periodisch langsame Gruppen/ flache Strecken	keine	Komatozes Narkosestadium (Jokranz-grenze)
	Rasche Augenbewegung	H/ RIM	niedrig, rasch, A ₁ , B ₂ mit Augenbewegungen	α T keine (H) α I Verics-Wellen	periodisch langsame Tareket Gruppen/ flache Strecken

Abb. 7: Plasmaspiegel Einzelverläufe Fentanyl

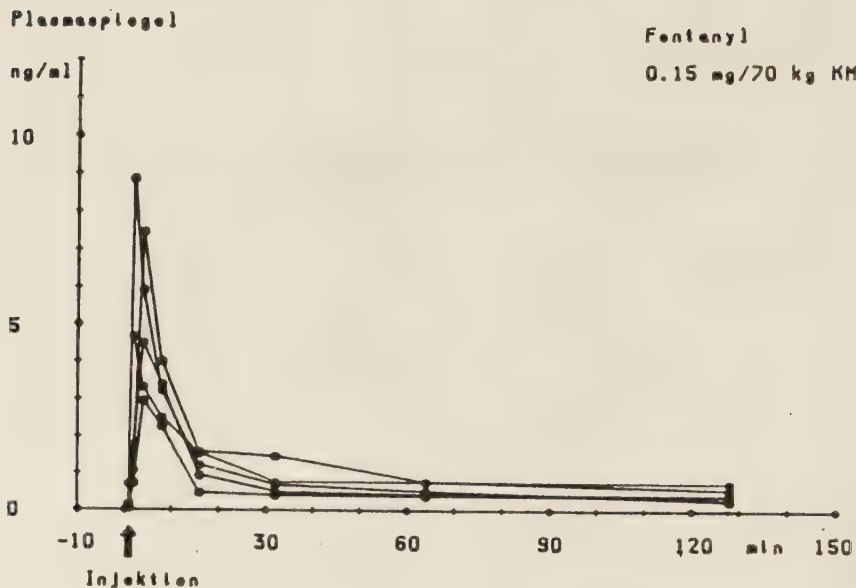


Abb. 8: Plasmaspiegel Einzelverläufe Alfentanil

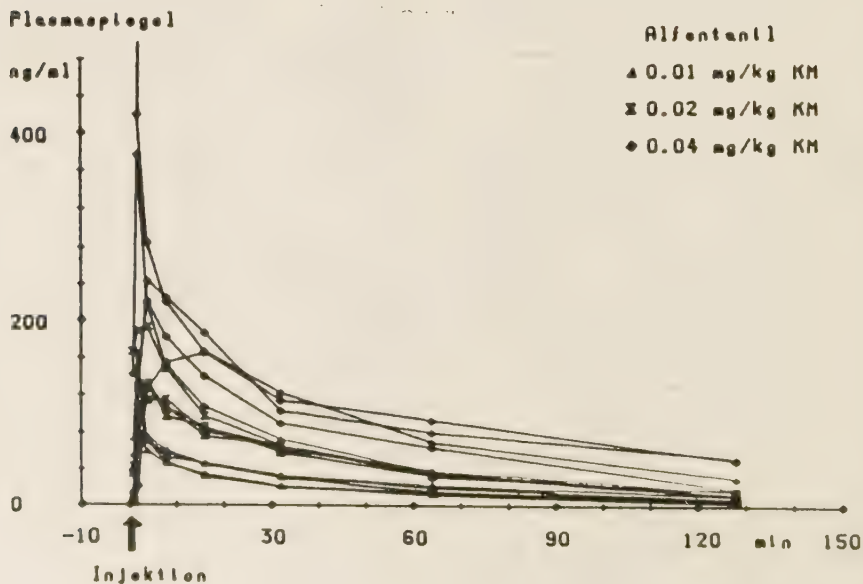


Abb. 9: Plasmaspiegel Alfentanil Mittelwerte n=5

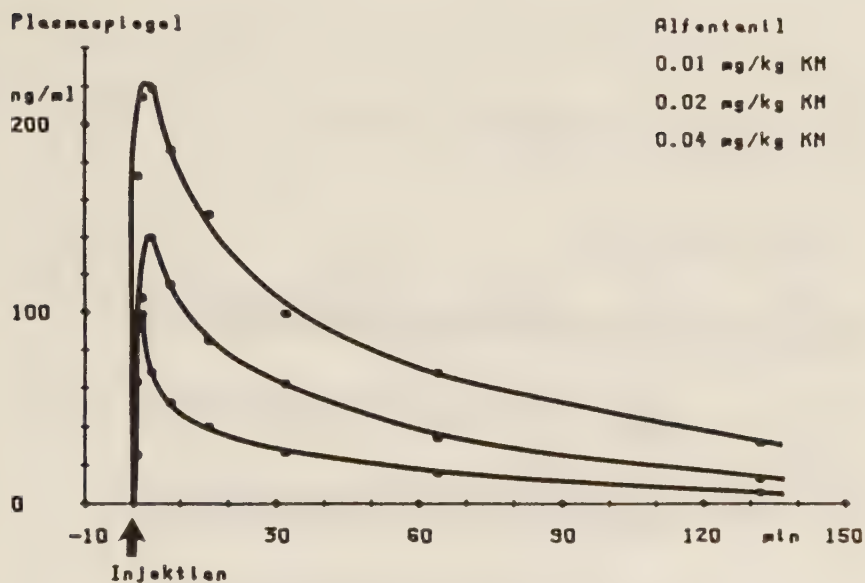


Abb. 10: Plasmaspiegel Fentanyl Mittelwerte n=5

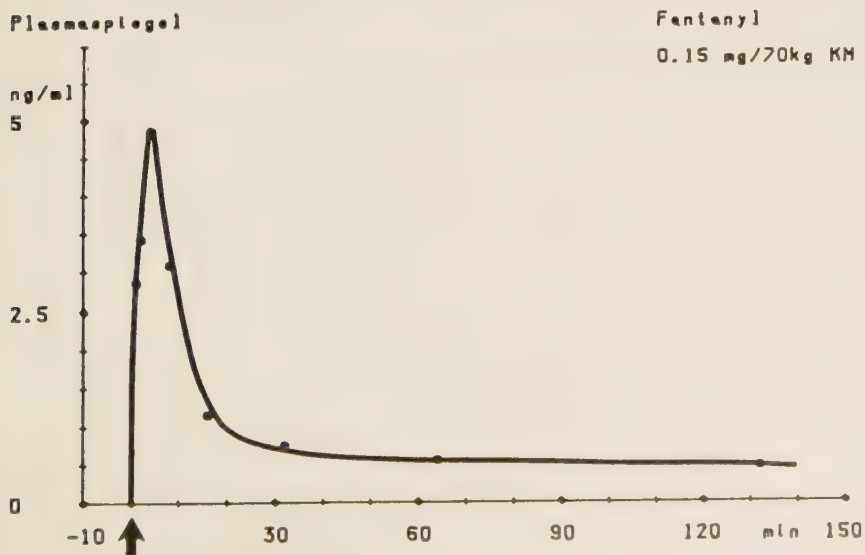


Abb. 11: Originalregistrierung der Atmungsparameter eines Probanden m
der Dosierung 0,04 mg/kg KM

ALFENTANIL 0,04 mg/kg KM

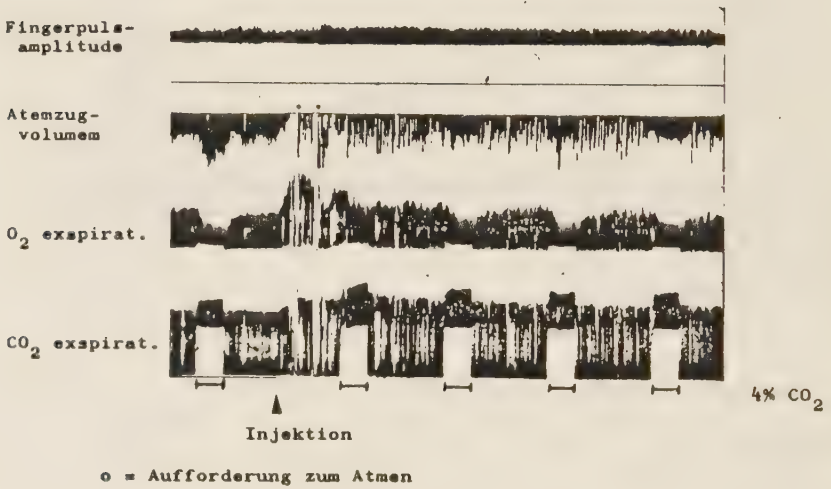


Abb. 12: Einzelverläufe endexspir. $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$ (Placebo)

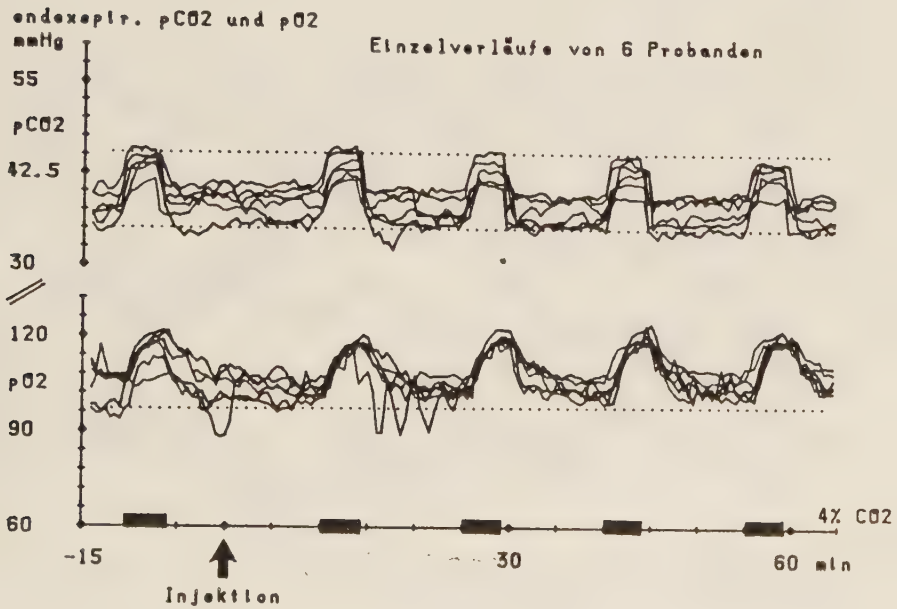
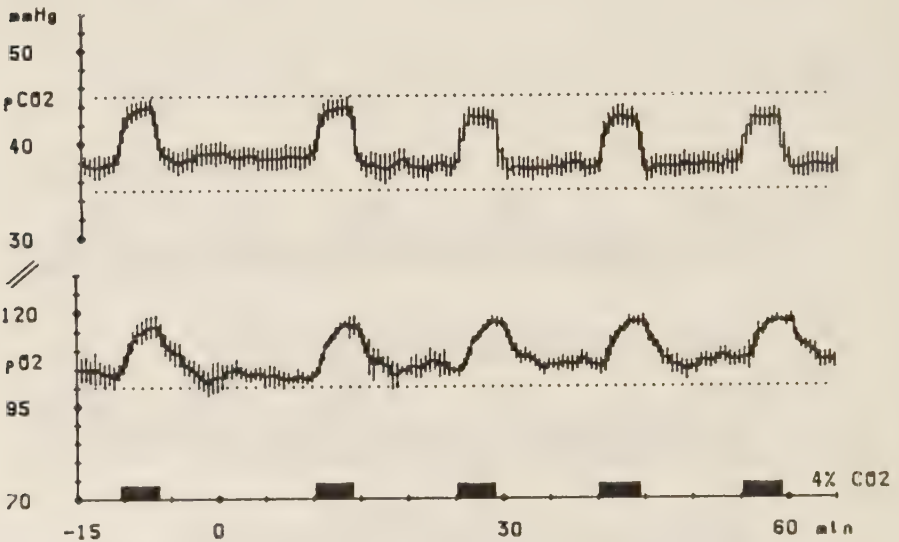


Abb. 13: Synopsis der Atmungsparameter; endexpir. $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$
Atemminutenvolumen und Atemfrequenz der Placebogruppe

endexpir. $p\text{CO}_2$ u. $p\text{O}_2$
MV + SA n=6



Atemminutenvolumen AV (l/min) und Atemfrequenz AF (min^{-1})
Mittelwerte n=5 AV=Treppe AF=Linie

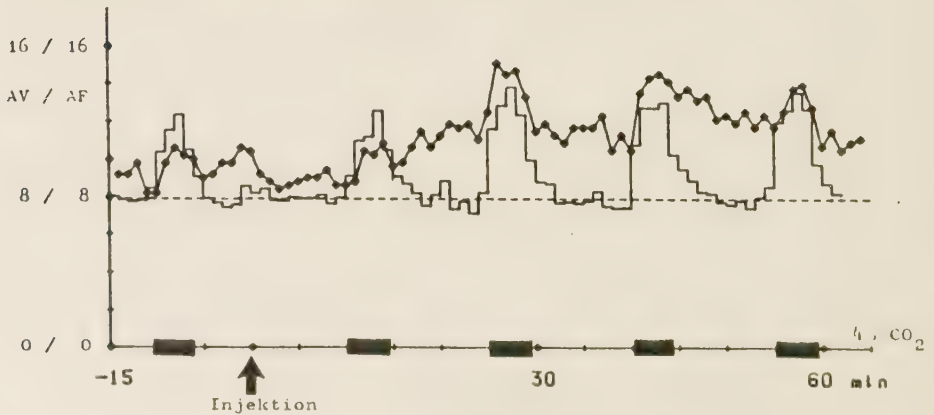


Abb. 14: Einzelverläufe pCO₂ und pO₂ der Gruppe 3 (Alfentanil 0.04mg)

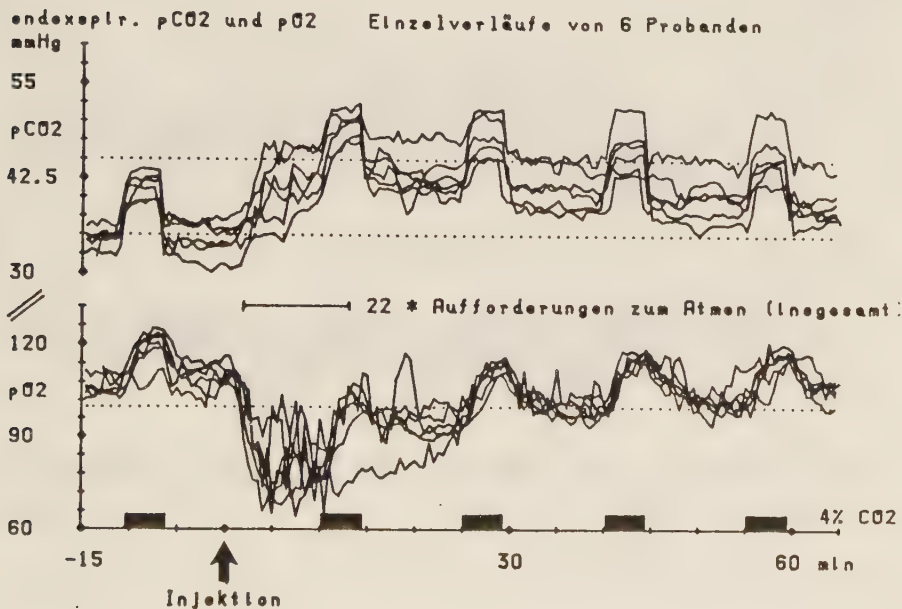


Abb. 15: Einzelverläufe pCO₂ und pO₂ der Fentanylgruppe

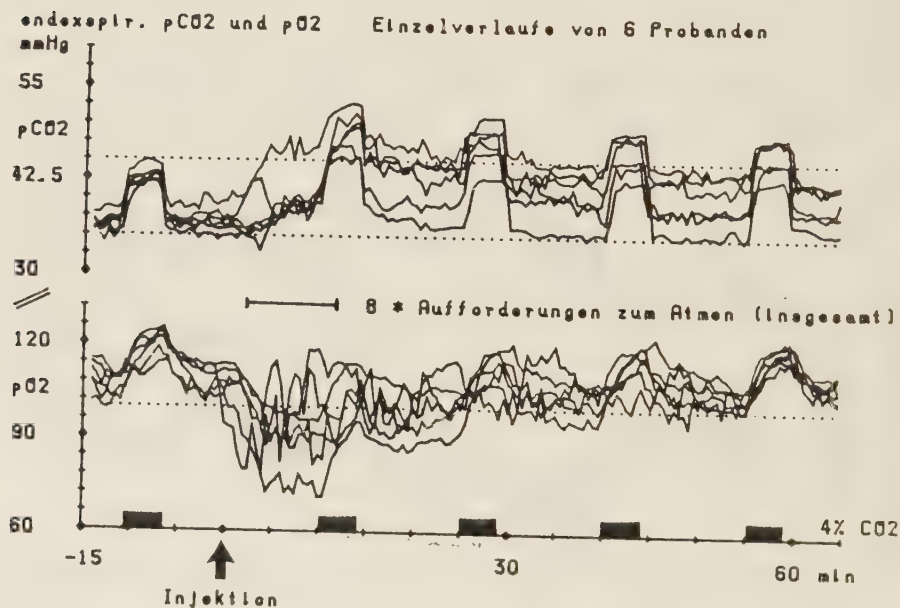
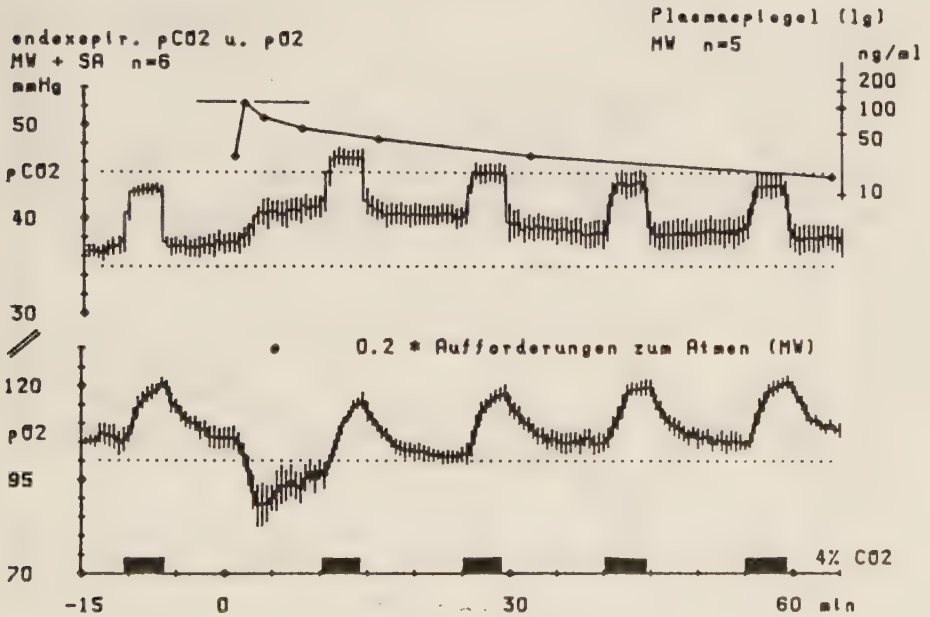


Abb. 16: Gruppe 1 (Alfentanil 0.01 mg/kg KM) Synopsis der
 Atmungsparameter endexspir. pCO₂, endexspir. pO₂,
 Atemminutenvolumen und Atemfrequenz, sowie die
 Plasmaspiegel in logarithmischer Skalierung



Atemminutenvolumen = Treppe (l/min) und Atemfrequenz = Linie (min⁻¹)
 Mittelwerte n=6

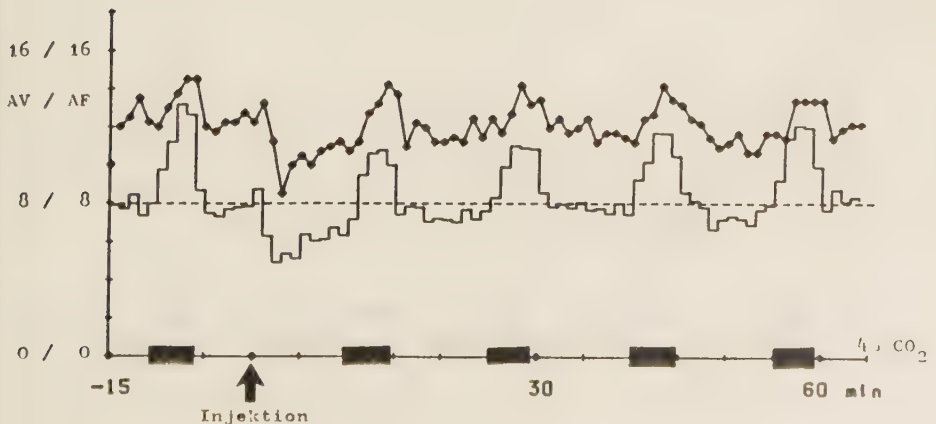
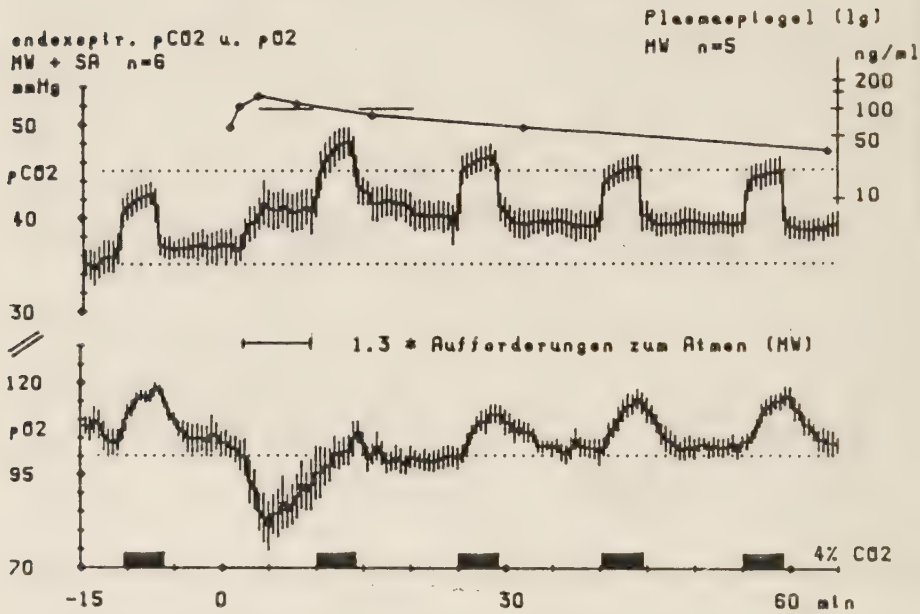


Abb. 17: Gruppe 2 (Alfentanil 0.02 mg/kg KM) Synopsis der
 Atmungsparameter endexpir. pCO_2 , endexpir. pO_2 ,
 Atemminutenvolumen und Atemfrequenz, sowie die
 Plasmaspiegel in logarithmischer Skalierung



Atemminutenvolumen = Treppe (l/min) und Atemfrequenz = Linie (min^{-1})
 Mittelwerte $n=6$

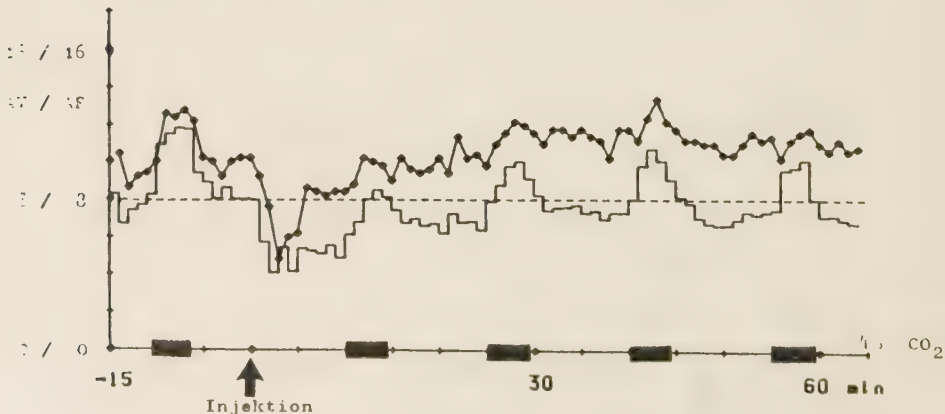
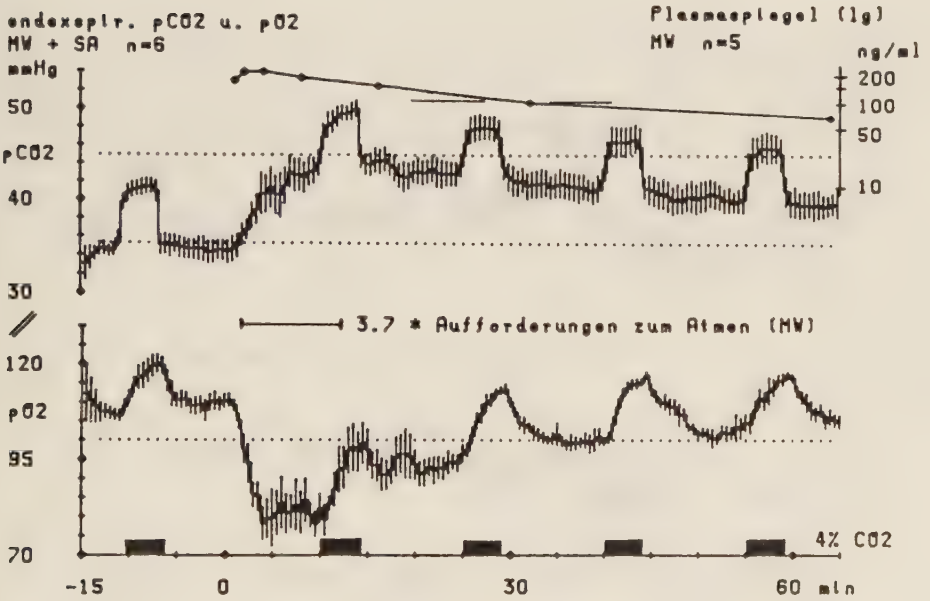
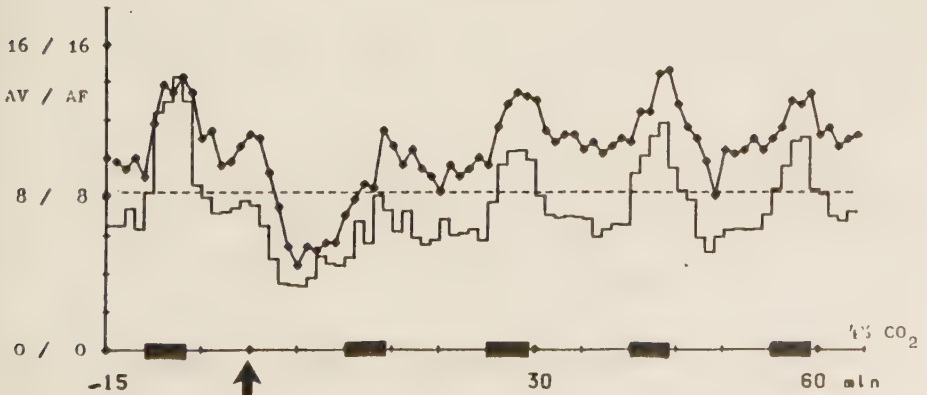


Abb. 18: Gruppe 3 (Alfentanil 0.04 mg/kg KM) Synopsis der Atmungsparameter endexpir. pCO_2 , endexpir. pO_2 , Atemminutenvolumen und Atemfrequenz, sowie die Plasmaspiegel in logarithmischer Skalierung



Atemminutenvolumen AV (l/min) und Atemfrequenz AF (min^{-1})
Mittelwerte n=5 AV = Treppe AF = Linie



Injektion

Abb. 19: Gruppe 4 (Fentanyl 0.15 mg/70 kg KM) Synopsis der
 Atmungsparameter endexpir. pCO_2 , endexpir. pO_2 ,
 Atemminutenvolumen und Atemfrequenz, sowie die
 Plasmaspiegel in logarithmischer Skalierung

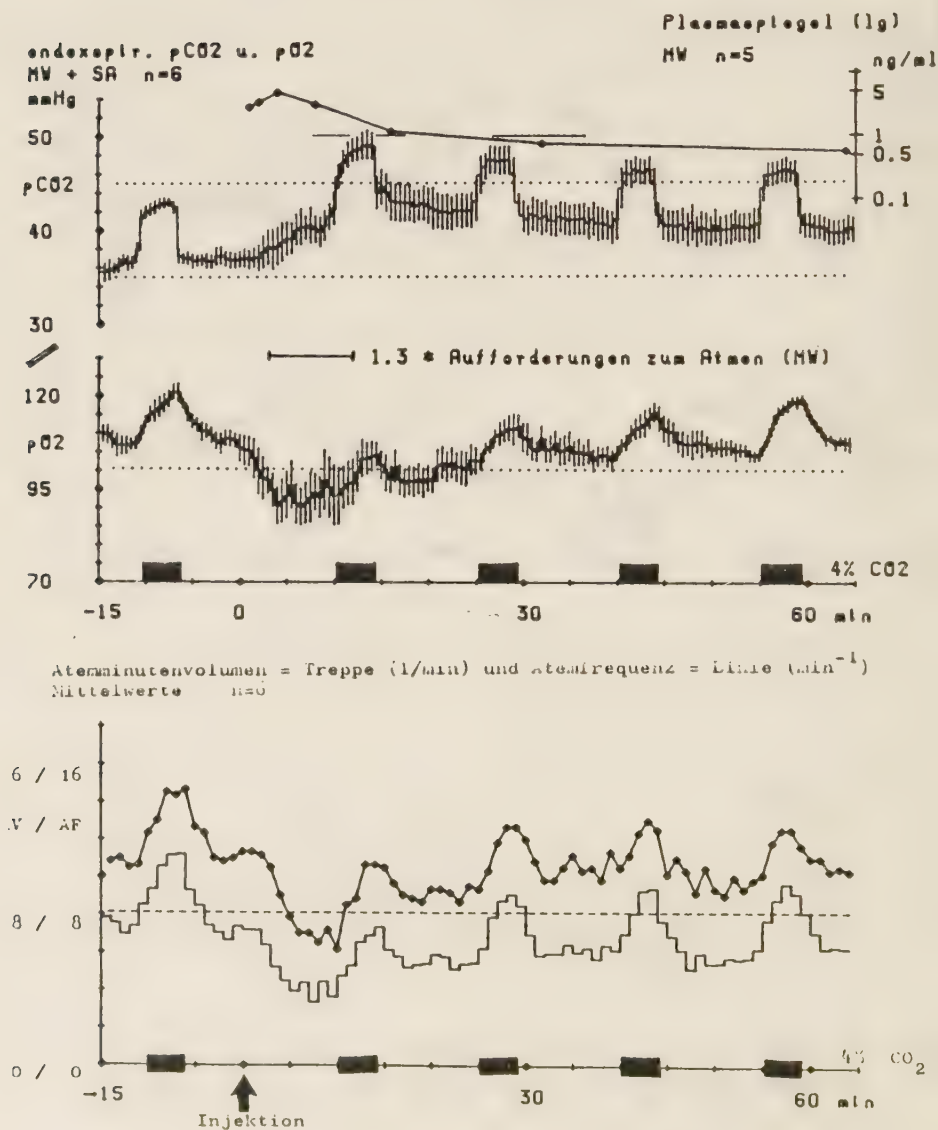


Abb. 20: Gegenüberstellung der 5 Gruppen

Differenz des endexpir. pCO_2 zum Vorwert bei Atemstimulationstests

Dif. pCO_2 endex.

MW + SA n=6

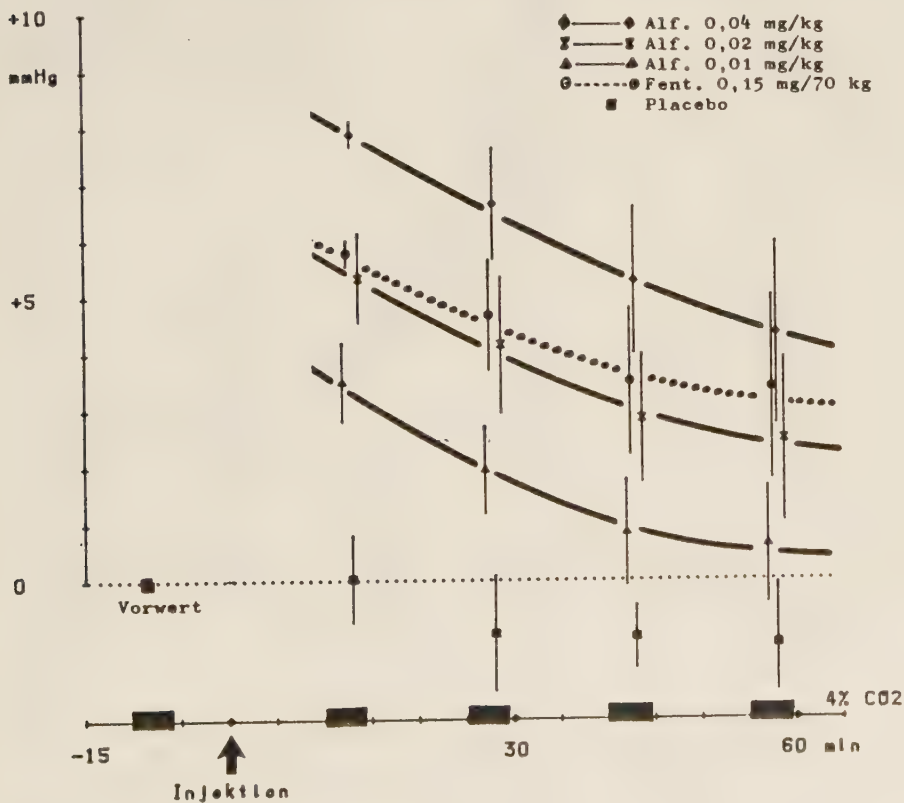


Abb. 21: Gegenüberstellung der 5 Gruppen

Differenz des pO_2 zum Vorwert bei Atemstimulationstests
 MW + SA n=6
 Dif. pO_2 endexp.

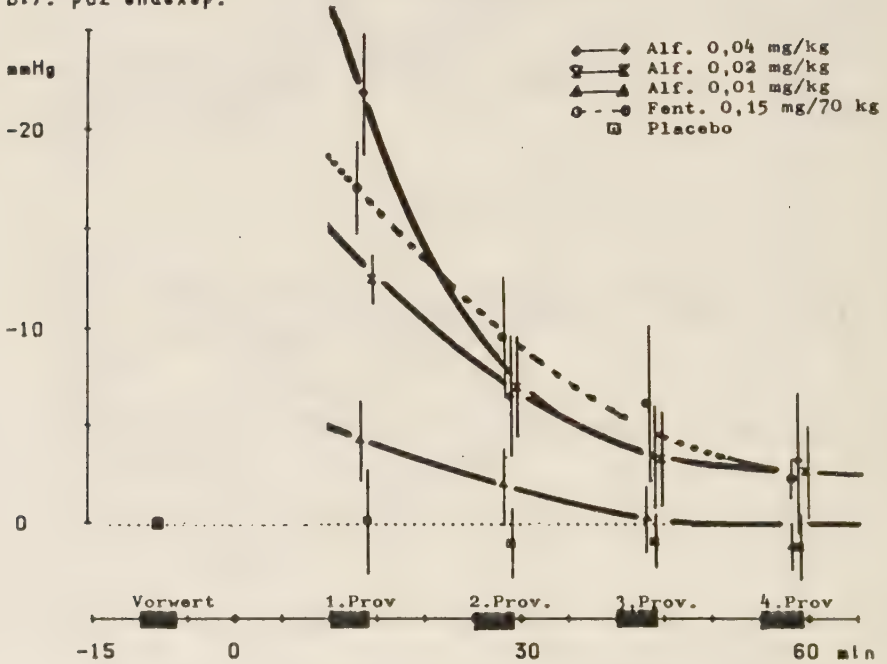


Abb. 22:
Anstieg des pO_2 in Abhängig-
keit vom pCO_2 bei Atemstimu-
lationstests
MW + SA n=6

- — ○ Vorwert
- ▽ — ▽ 1. Provokation
- — ■ 2. Provokation
- ▲ — ▲ 3. Provokation
- — □ 4. Provokation

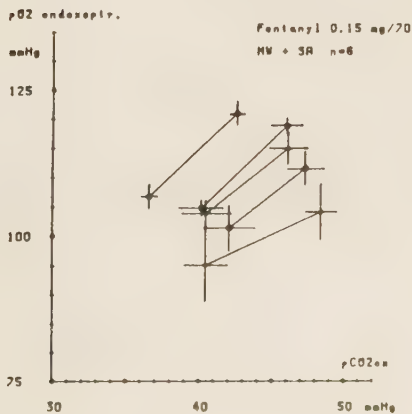
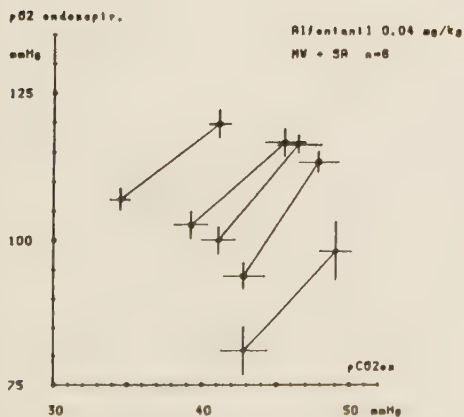
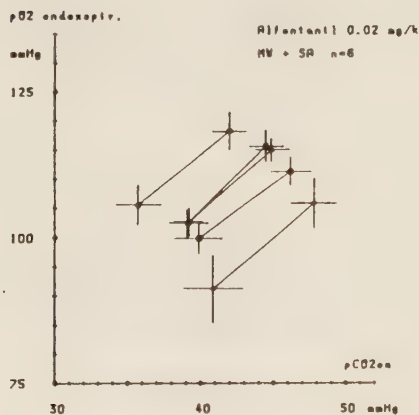
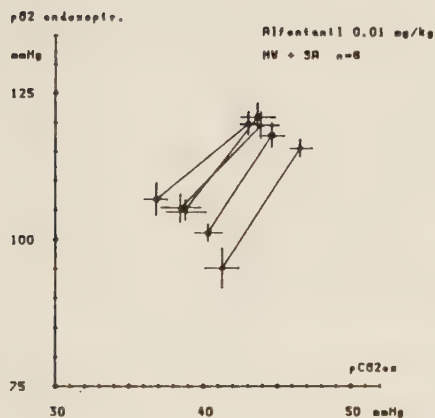
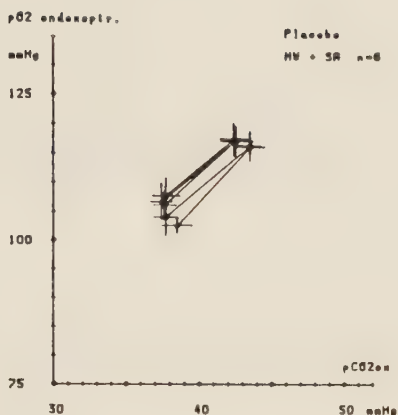


Abb. 23:
Korrelation Plasmaspiegel zum Anstieg des endexpir. pCO_2
bei Atemstimulationstests

Plasmaspiegel

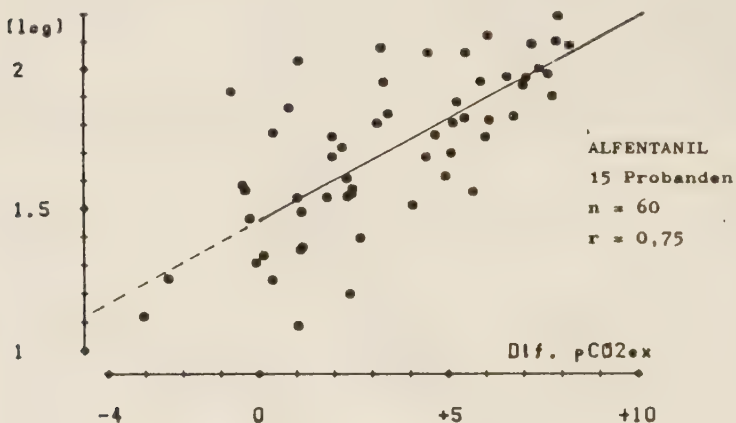


Abb. 24:
Korrelation Plasmaspiegel zum Anstieg des endexpir. pCO_2
bei Atemstimulationstests

Plasmaspiegel

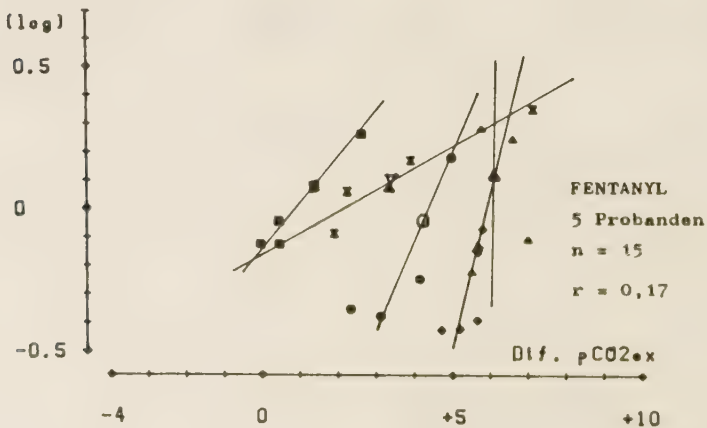


Abb. 25: Gegenüberstellung der 5 Gruppen

Abweichung des Atemminutenvolumens vom Vorwert bei Atemstimulationstests
in Prozent des Vorwerts MW n=6

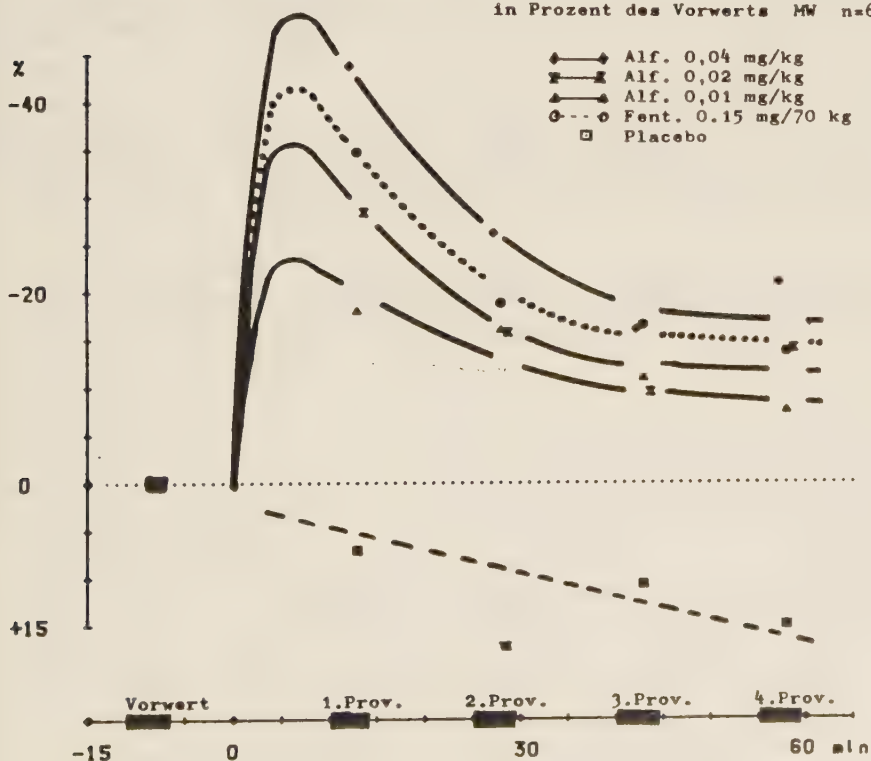


Abb. 26: CO₂ Antwortkurven

Anstieg des Atemminuten-
volumens in Abhängigkeit
vom endexpir. pCO₂ Anstieg
bei Atemstimulationstests

Mittelwerte

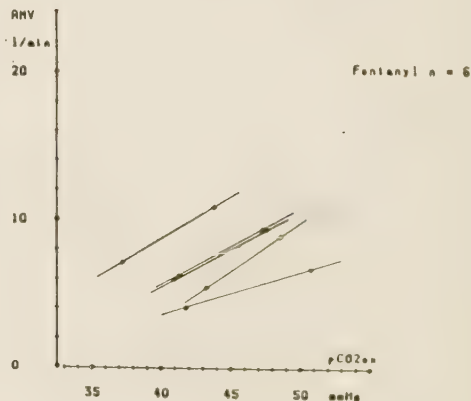
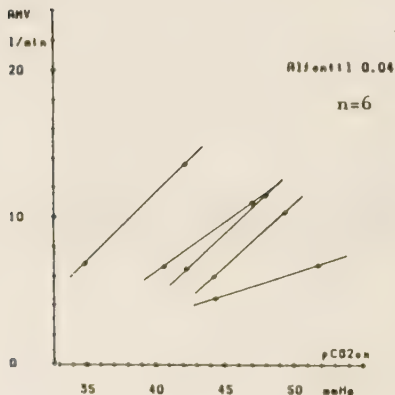
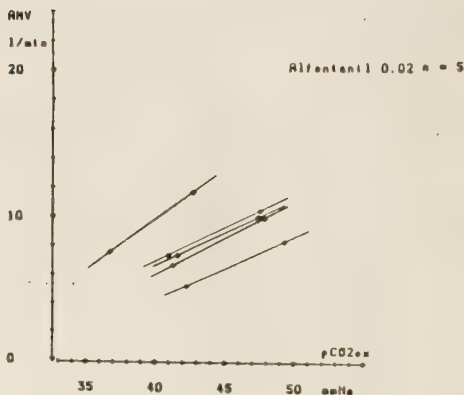
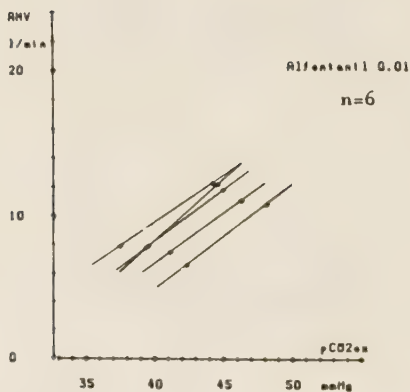
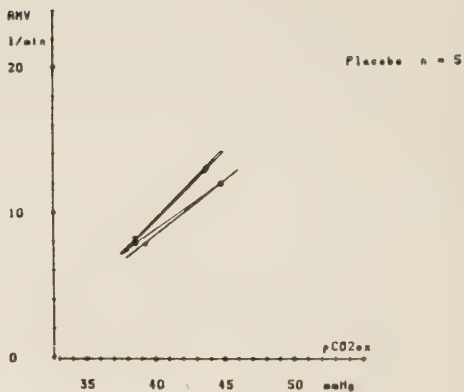


Abb. 27: Vergleich der endexpiratorischen und der intraarteriellen Partialdrücke, sowie pH-Wert des Probanden Nr. 25 (Gruppe 3)

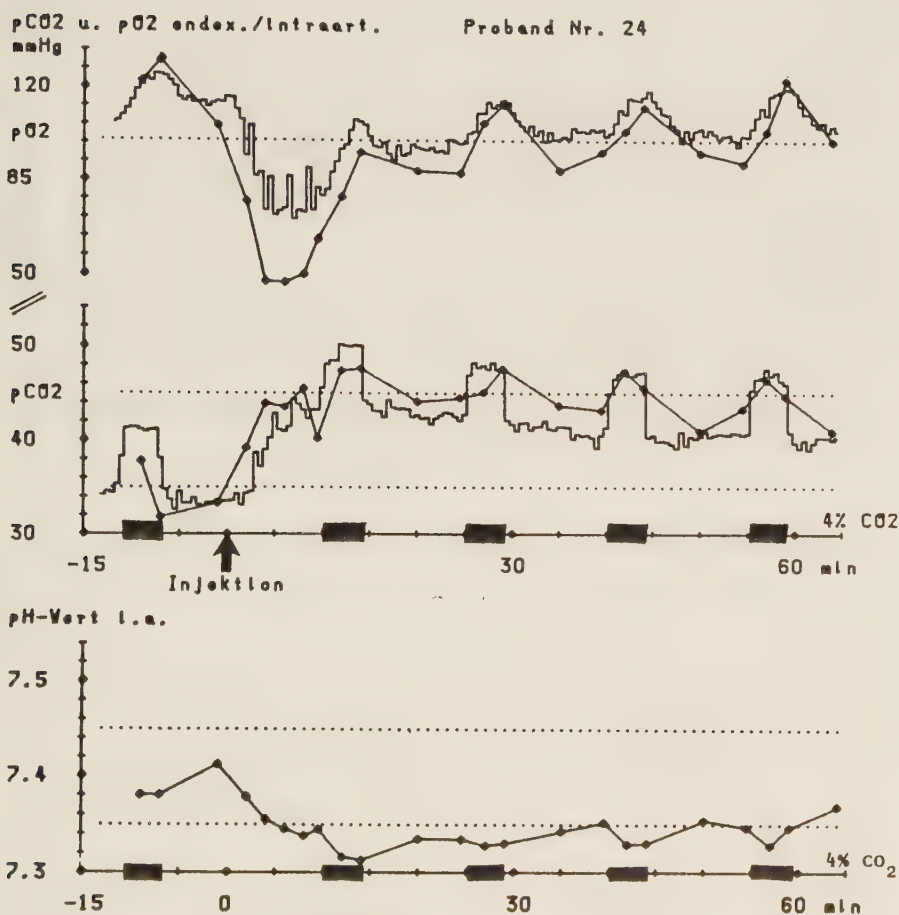


Abb. 28: intraarterieller pH-Wert und pCO₂ des Prob. 23 (Placebo)

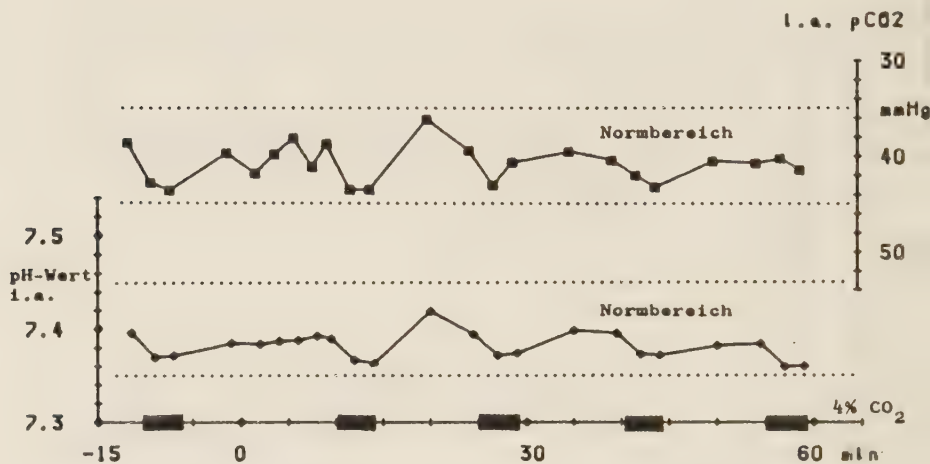


Abb. 29: intraarterieller pH-Wert und pCO₂ des Prob. 26 (Alf. 0.01 mg)

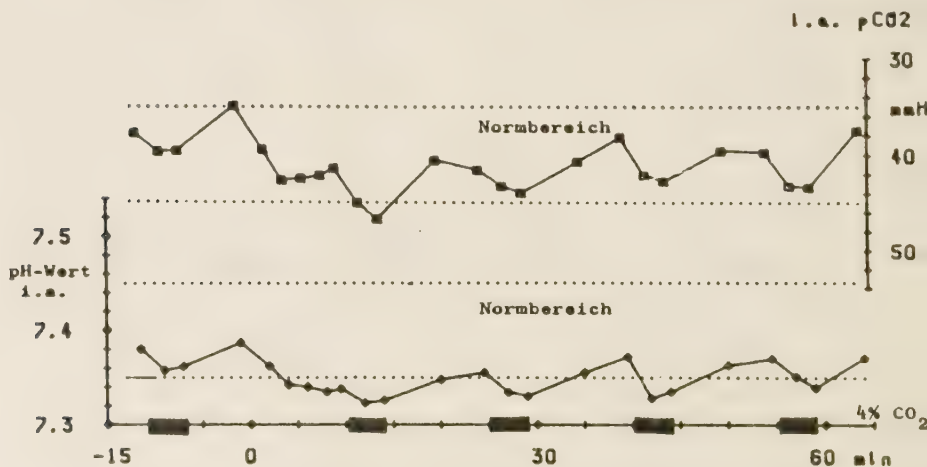


Abb. 30: intraarterieller pH-Wert und pCO₂ des Prob. 14 (Alf. 0.02 mg)

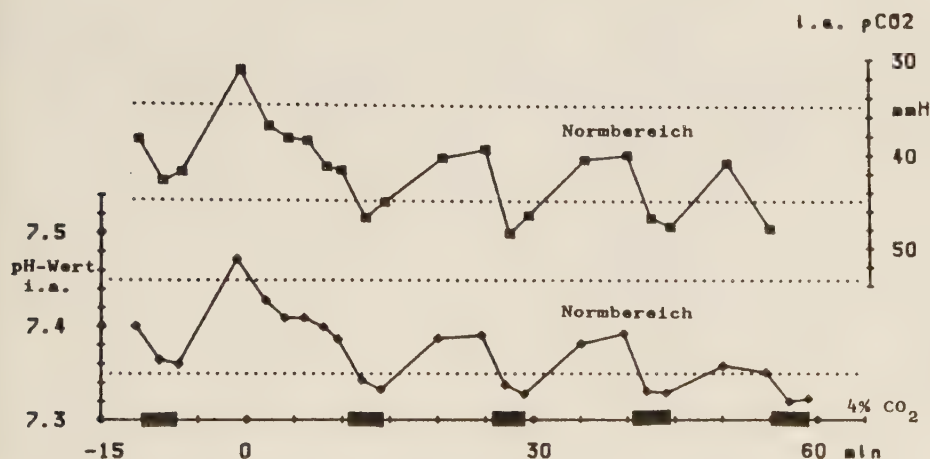


Abb. 31: intraarterieller pH-Wert und pCO₂ des Prob. 6 (Fentanyl)

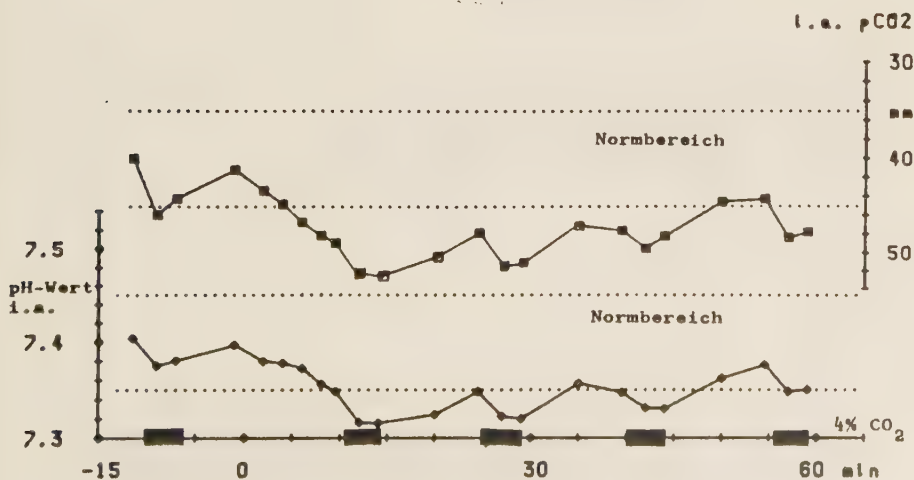


Abb. 32: EEG-sample des Probanden Nr. 4 (Placebo)

Pb 4 ST.Wo. 25.J., ♂, 63kgKM
12.11.81

PLACEBO

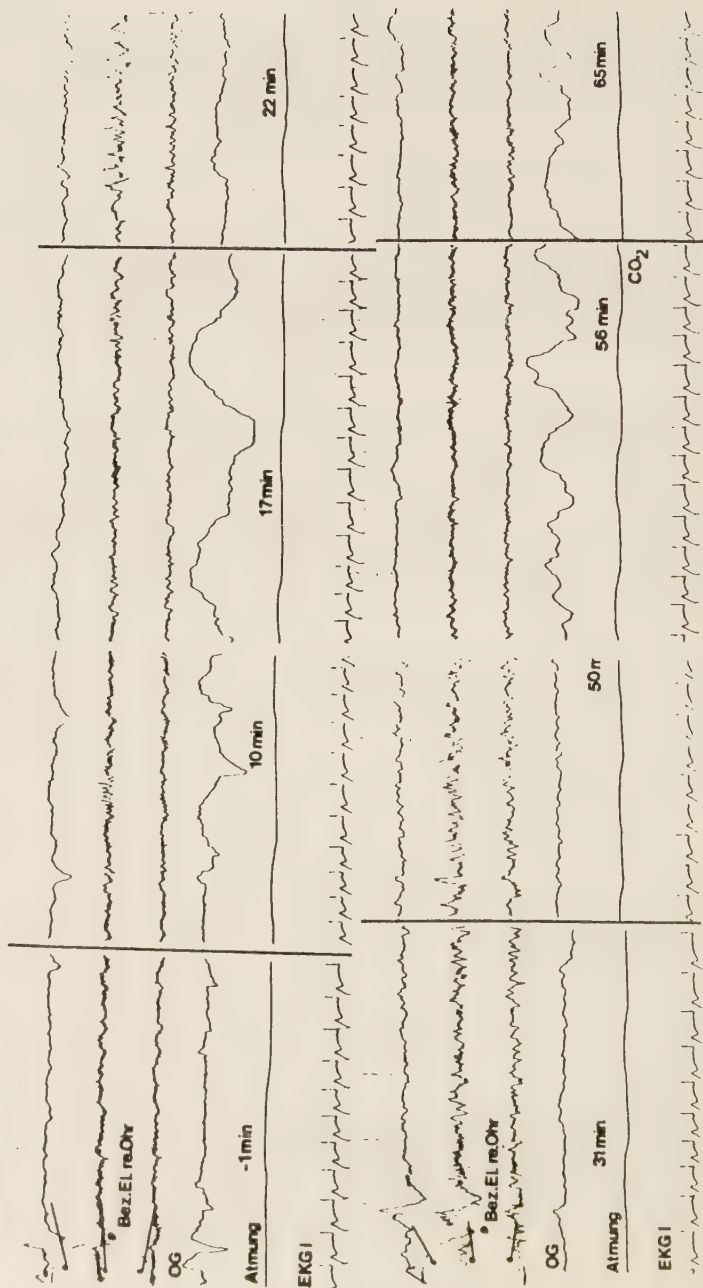


Abb. 33: Vigilosomnogramm des Probanden Nr. 4 (Placebo)

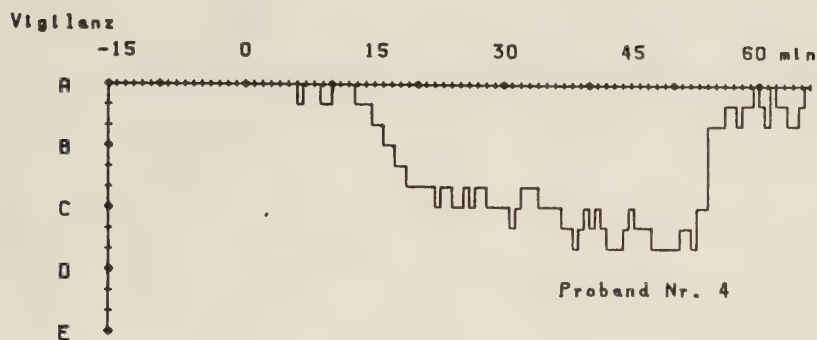
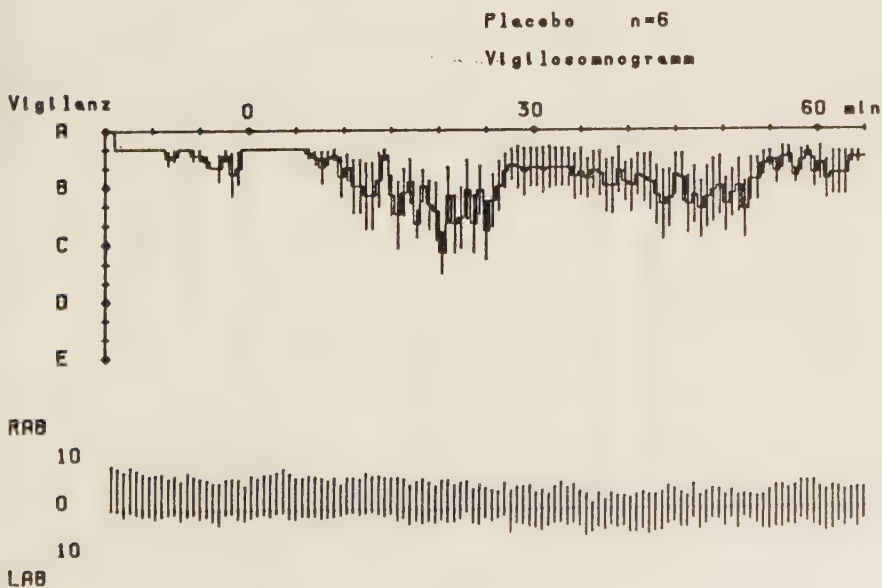


Abb. 34: Vigilosomnogramm mit Oculogramm der Placebogruppe
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden



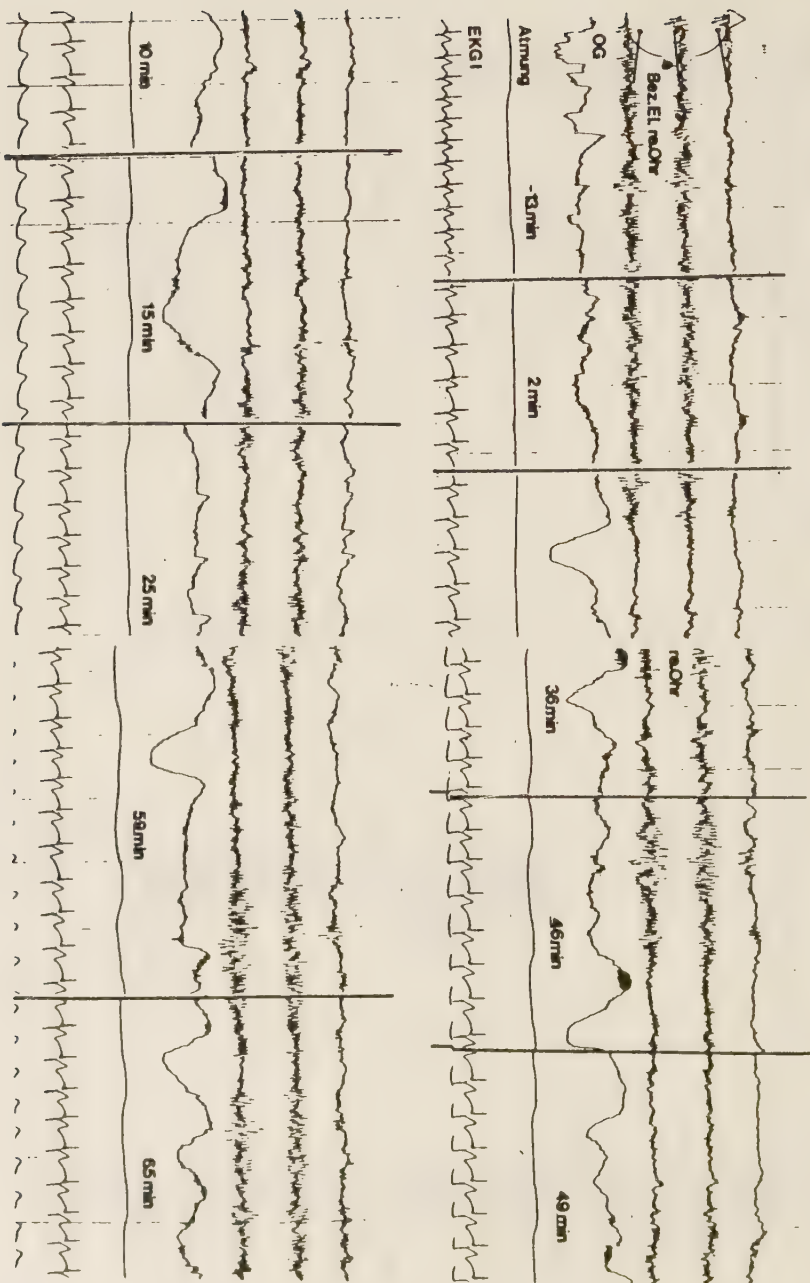


Abb. 36: Vigilosomnogramm des Probanden Nr. 22 (Alf. 0.02 mg/kg)

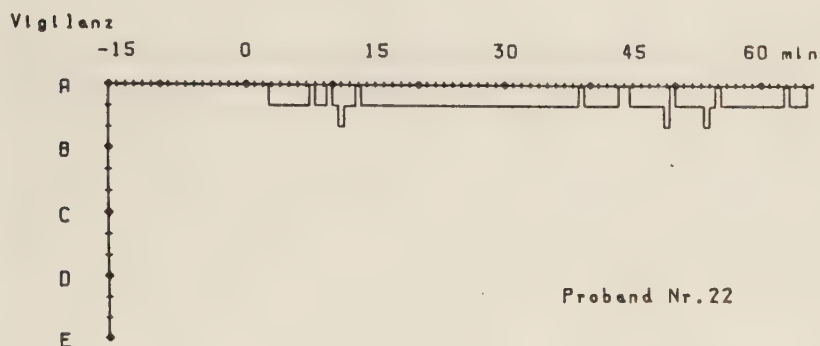


Abb. 37: Vigilosomnogramm mit Oculogramm der Gruppe 1 (Alf. 0.01 mg/kg)
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

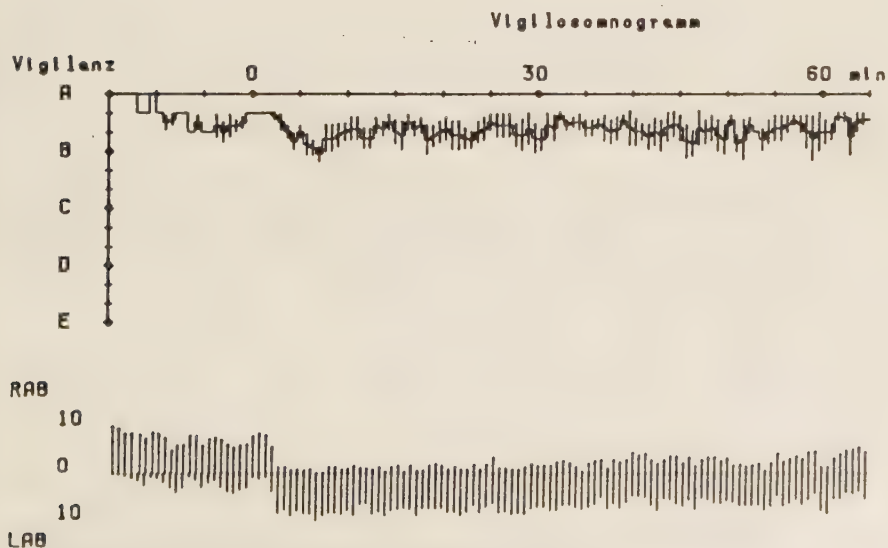


Abb. 38: Vigilosomnogramm mit Oculogramm der Gruppe 2 (Alf. 0.02 mg/kg)
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

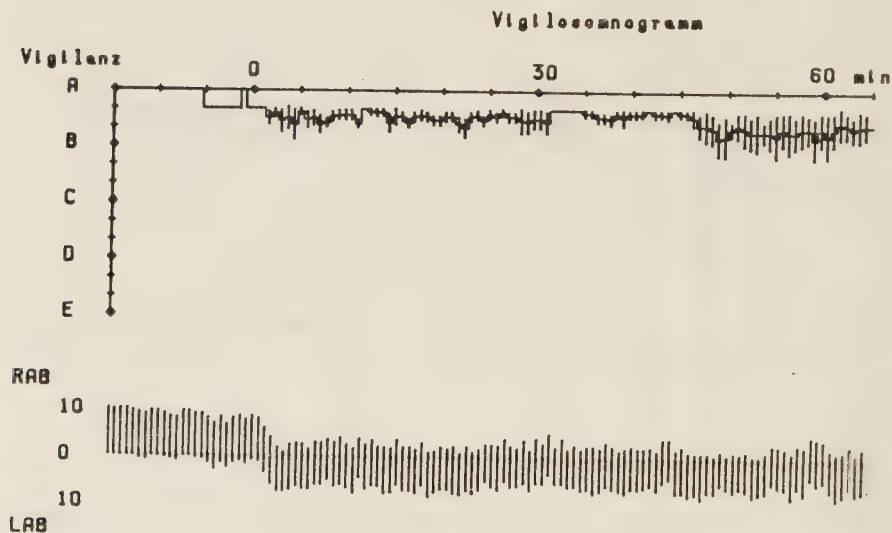
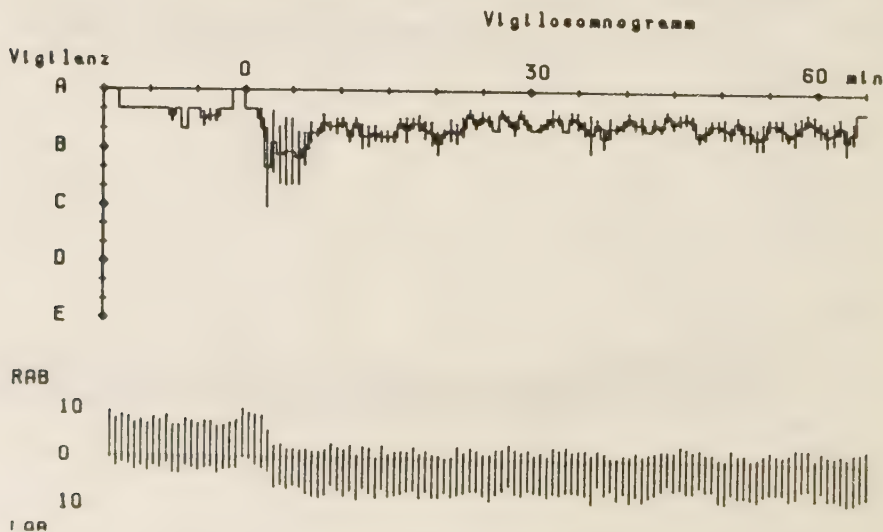


Abb. 39: Vigilosomnogramm mit Oculogramm der Gruppe 3 (Alf. 0.04 mg/kg)
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden



Pr. 12 Bl. La., 30 J., ♂, 62 kg
19.11.61

ALFENTANIL 0.04 mg/kg KM

Abb. 40: EEG-sample des Probanden Nr. 12 (Alf. 0.04 mg/kg).

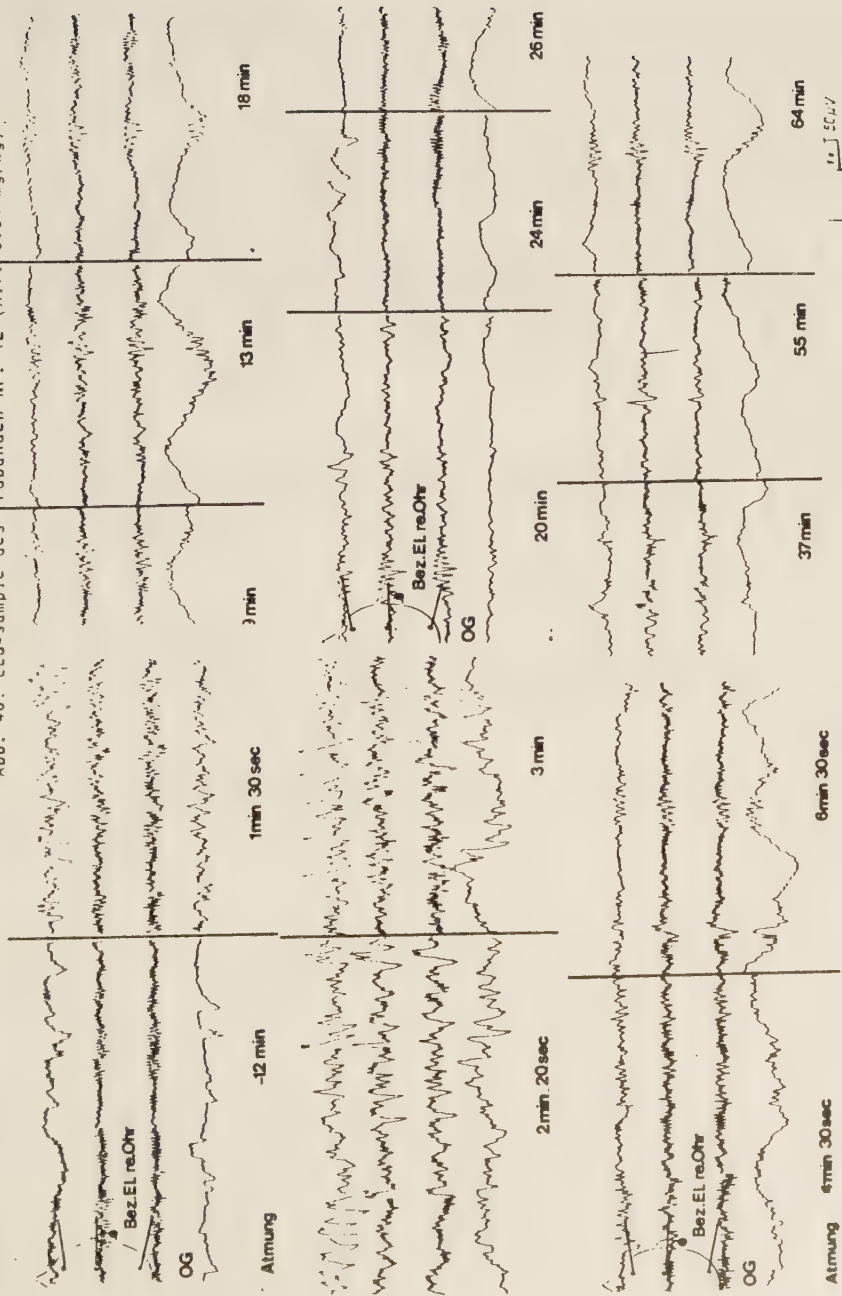


Abb. 41: Vigilosomnogramm des Probanden 12 (Alf. 0.04 mg/kg KM)

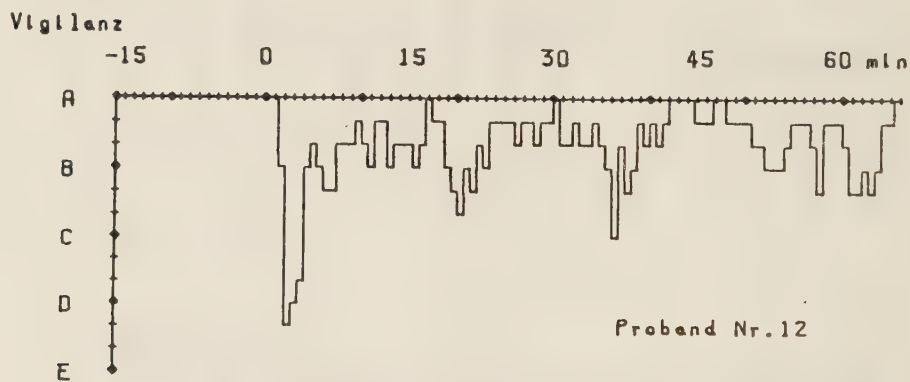


Abb. 42: Vigilosomnogramm, endexpir. pCO₂ und pO₂ und Plasmaspiegel
 Proband Nr. 27 Alfentanil 0.04 mg/kg KM

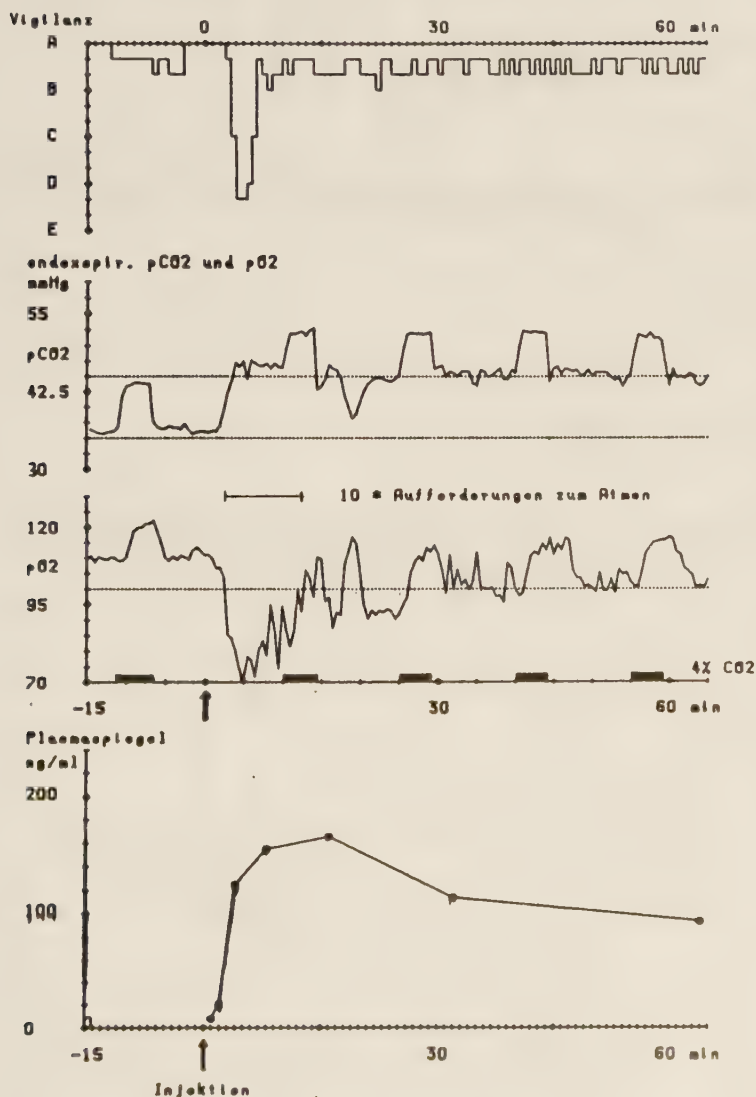


Abb. 44: EEG-sample des Probanden Nr. 6 (Fent. 0.15 mg/70 kg KM)
 Pb. 6 Ro.Nr. 30.J., ♂, 77 kg KM
 FENTANYL 0.15 mg/70 kg KM
 16.11.81

FENTANYL 0.15 mg/70 kg KM

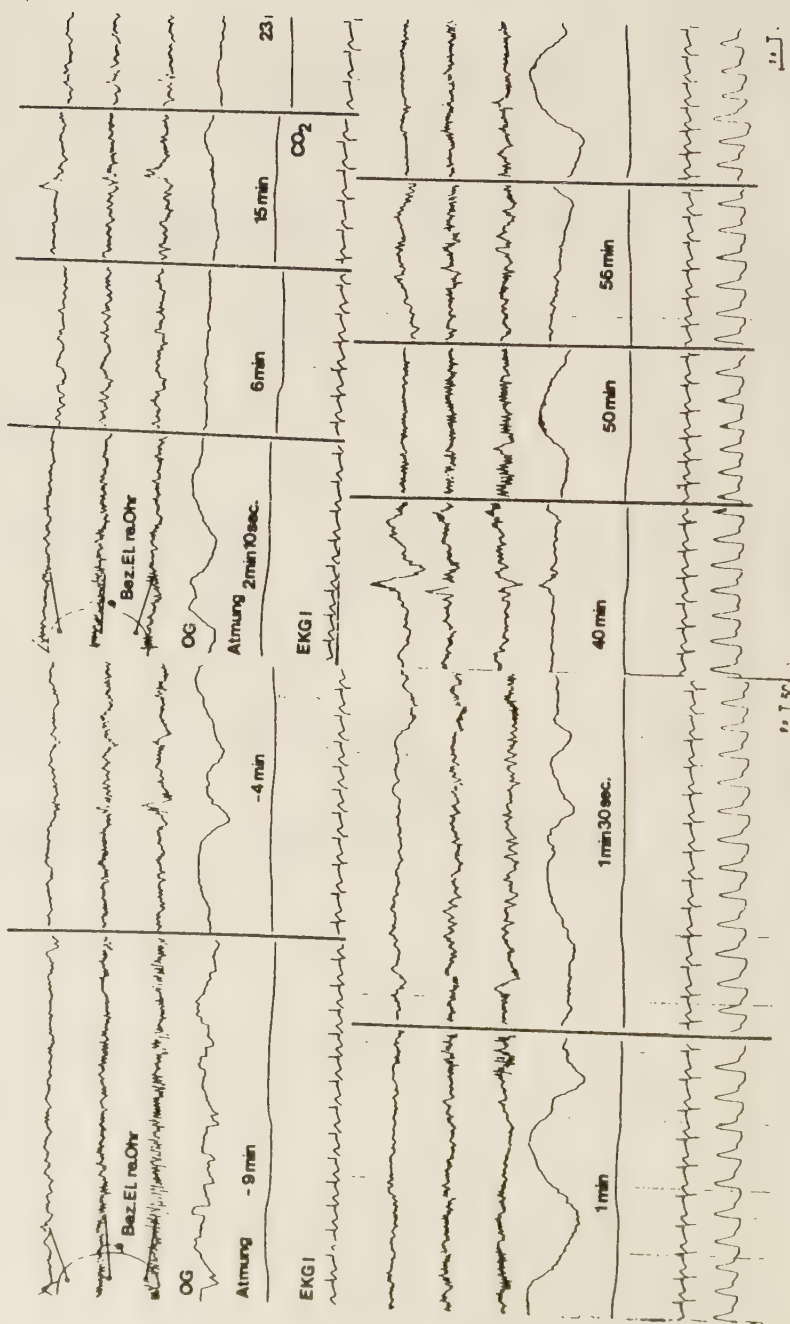


Abb. 43: Vigilosomnogramm mit Oculogramm der Fent.gruppe
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

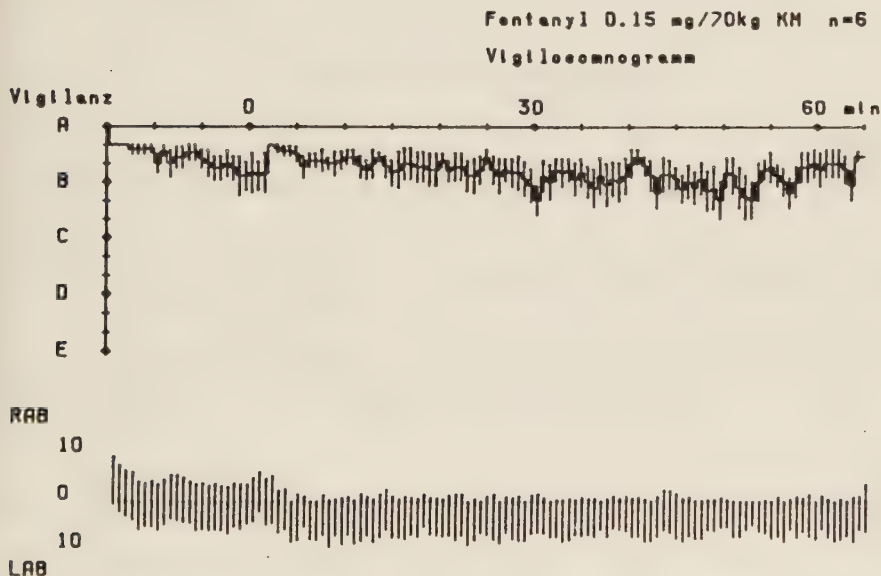


Abb. 45: Vigilosomnogramm des Probanden Nr. 6 (Fent. 0.15 mg/70 kg KM)

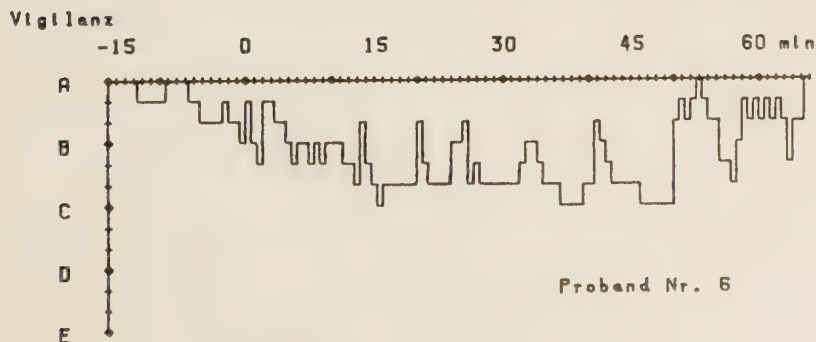


Abb. 46: Kreislaufparameter der Placebogruppe
arterieller blutdruck (syst.. diast.. Mitteldruck in mmHg)
und Pulsfrequenz (/min)

MW und SA bei 6 Probanden

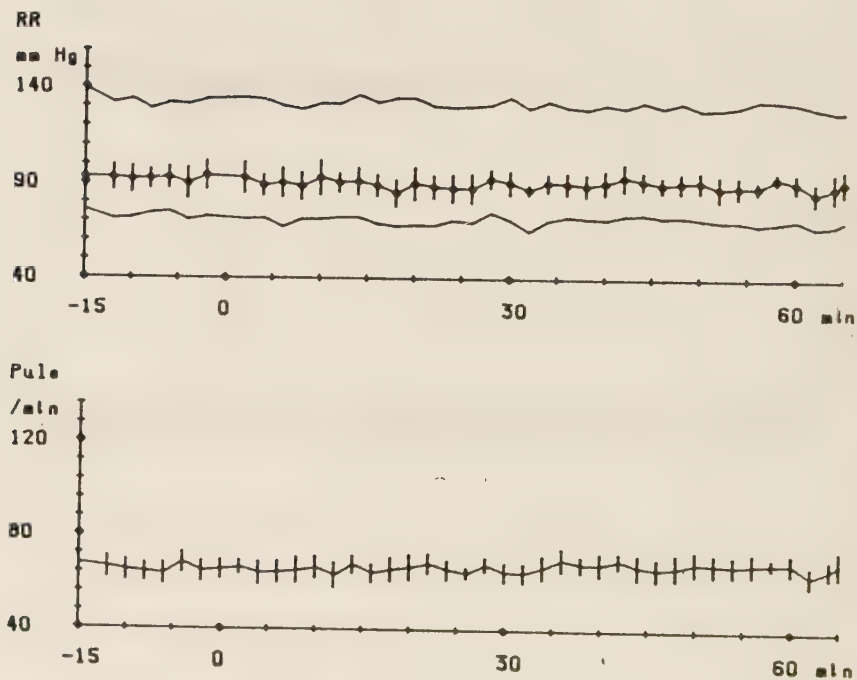


Abb. 47: arterieller Mitteldruck und endexpir. pCO₂
 Gruppe 3: Alfentanil 0.04 mg/kg
 Mittelwerte von 6 Probanden

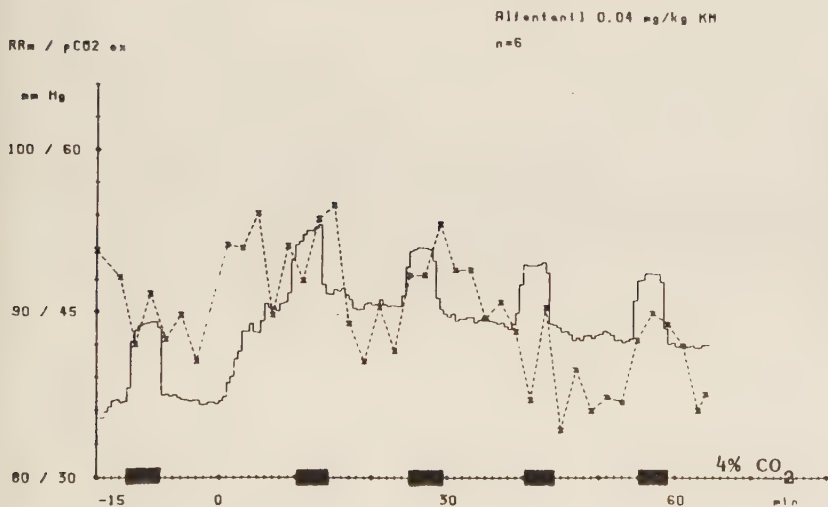


Abb. 48: arterieller Blutdruck (syst., diast. und Mitteldruck)
und Pulsfrequenz (/min)
Gruppe 1: Alfentanil 0.01 mg/kg KM

MW und SA bei 6 Probanden

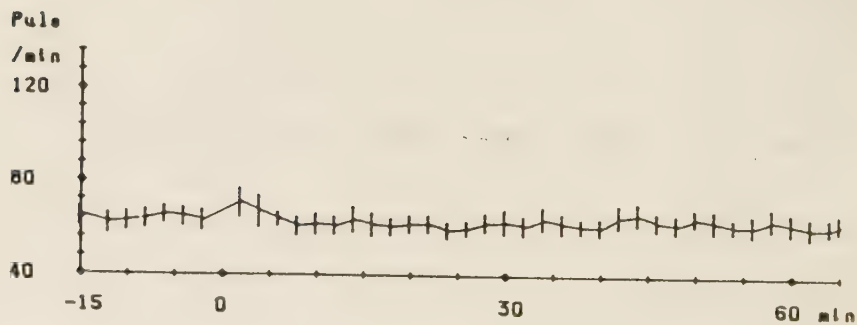
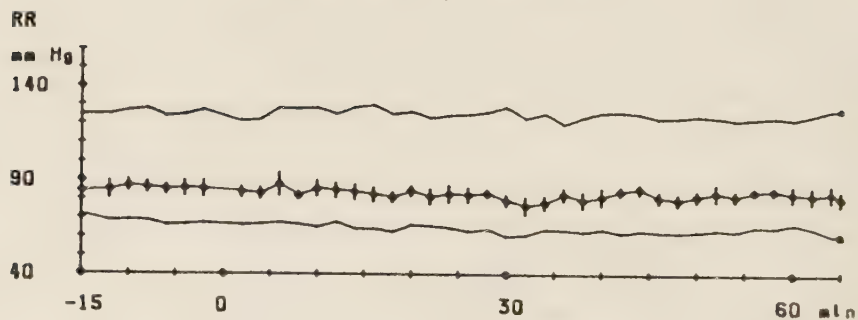


Abb. 49: arterieller Blutdruck (syst., diast. und Mitteldruck)
und Pulsfrequenz (/min)
Gruppe 2: Alfentanil 0.02 mg/kg KM

MV und SA bei 6 Probanden

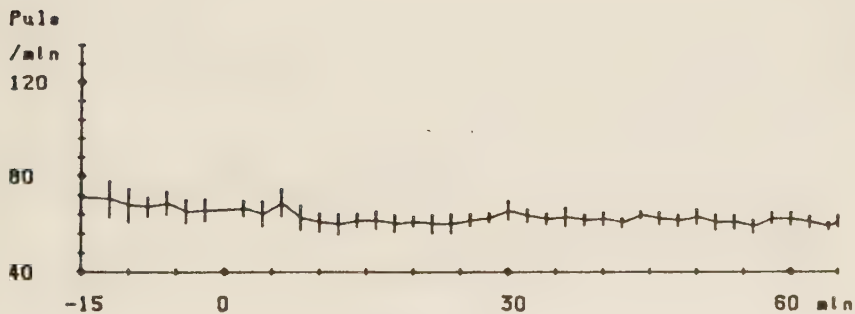
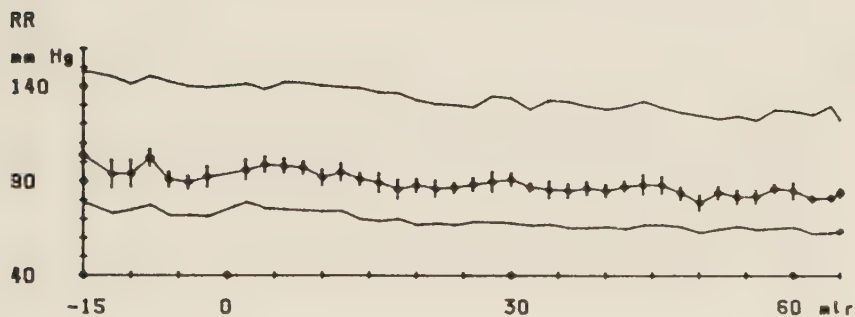


Abb. 50: arterieller Blutdruck (syst., diast. und Mitteldruck)
und Pulsfrequenz (/min)
Gruppe 3: Alfentanil 0.04 mg/kg KM

MW und SA bei 6 Probanden

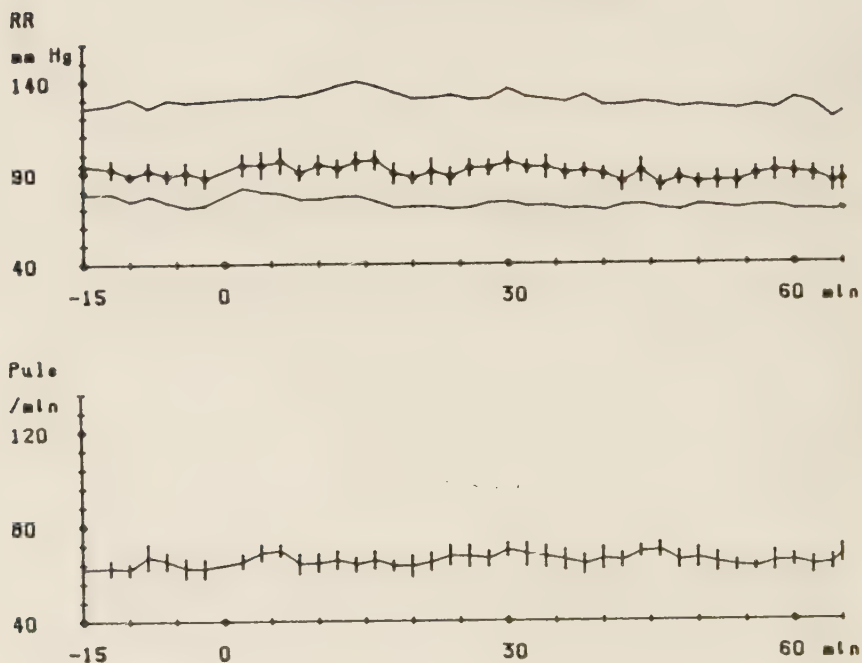


Abb. 51: arterieller Blutdruck (syst.. diast. und Mitteldruck)
und Pulsfrequenz (/min)
Fentanylgruppe 0.15 mg/70 kg KM

MV und SA bei 6 Probanden

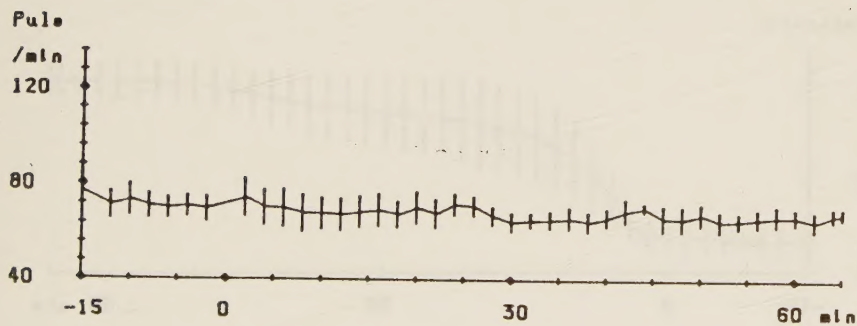
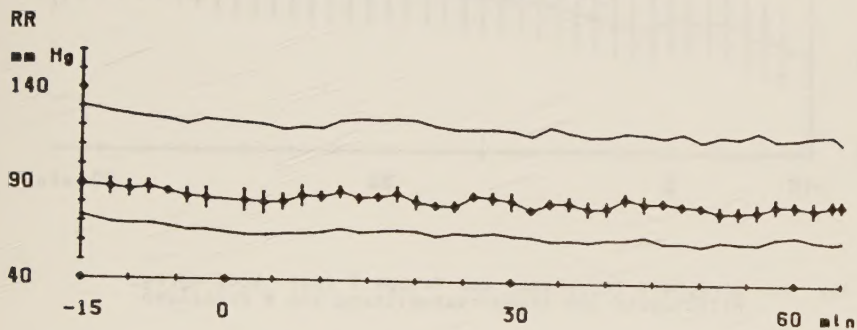


Abb. 52: periphere Temperatur der Placebogruppe
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

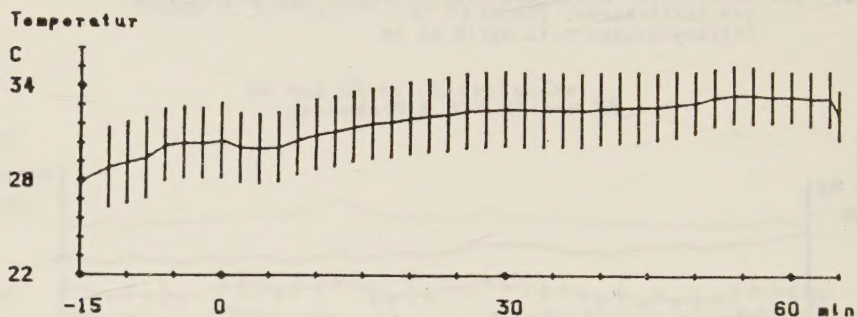


Abb. 53: periphere Temperatur der Gruppe 2 (Alf. 0.02 mg/kg)
Mittelwerte und Standardabweichung von 6 Probanden

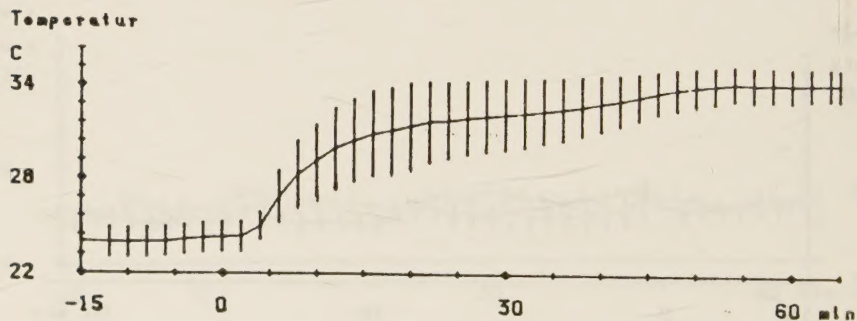


Abb. 54: Fingerpulsamplitude des Probanden 22 (Alf. 0.02 mg/kg)

